CSA236699

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE No. 08-39676

TÍTULO DERIVADOS DE 6-HETEROARILPIRIDOINDOLONA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 31/4375

SOLICITANTE SANOFI AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

BOGOTÁ, D. C.,

410)

5.5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-039676- -00000-0000
Fecha: 2008-04-18 17:10:51 Dep: 2020 NUCREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 337

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

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

Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

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

3 REPRESENTANTE O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

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

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Yvette MUNEAUX**
266 Chemin des Pérayrols,
34270 Matelles,
Francia

2. **Samir JEGHAM**
206 Rue Des Asphodèles,
34980 Montferrier-Sur-Lez,
Francia

3. **Bernard BOURRIE**
678 Rue de la Colline,
34980 Saint-Gely-Du-Fesc,
Francia

4. **Pierre CASELLAS**
719 Rue de las Sorbes,
34070 Montpellier,
Francia

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

6. **Jean-Marie DEROCQ**
6 rue des Clauzes,
34570 Murviel-Les-Montpellier,
Francia

7. **Camille-Georges WERMUTH**
3 Rue De La Côte D'azur,
67100 Strasbourg,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/002330 Fecha: 17 de octubre de 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/045758 A1 Fecha: 26 de abril de 2007

6 Título (54)

DERIVADOS DE 6-HETEROARILPIRIDOINDOLONA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FR	20 de octubre de 2005	0510730

9 Comprobante de pago No.: 08-26,064 **Fecha:** 31 de marzo de 2008

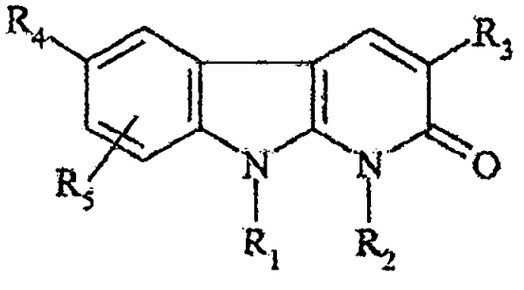
10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.oo.
- [ ] 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)
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

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

AHP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/045758 A1
   Descripción:
   Páginas 126 en el idioma original
   Páginas 130 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 28
   Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

ME-43

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

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14775
7804

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS
domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 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.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72_35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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 (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso_administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, 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

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

COMO VOLUNTARIO ... PARA CONSTAR ... ORIGINAL ... 18 ABR 2008

© CAVELIER ABOGADOS

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.

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

_____

Firma / Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
8. - Sous N° 81902/2005
9. - Sceau

Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel

Le signature

COUR D'APPEL DE PARIS PROCUREUR GÉNÉRAL

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 ABR 2008

PABLO MEJIA GOMEZ
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

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

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

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

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

Alain KOENIG
NOTAIRE
20, rue de la Paix - 75002 PARIS Cedex 01

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Attesté

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

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

18 ABR 2008

PABLO IBAÑEZ
NOTARIO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me KOENIG
3. - agissant en qualité de notaire
4. - est revêtu du sceau de l'Etude

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 91903
9. - Sceau Le. signature

COUR D'APPEL DE PARIS
PROCUREUR GÉNÉRAL

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

LEGALIZACIONES

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

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

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

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

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 DEL
5 DE SEPT. DE 30
del Ministerio de Justicia

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

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

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

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

JUZGADO NOVENO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ABR 2008
PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLU... 1110 DEL
... DE ... 30
del Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN[illegible]FE DE
[illegible]OTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
María Eugenia Sanint
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
QUIEN(ES) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BANUELOS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 [illegible]R 2008

PABLO M[illegible] SARAJAS

(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
26 avril 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/045758 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/002330

(22) Date de dépôt international :
17 octobre 2006 (17.10.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0510730 20 octobre 2005 (20.10.2005) FR

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

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **MUNEAUX, Yvette** [FR/FR]; 266 Chemin Des Pérayrols, F-34270 Matelles (FR). **JEGHAM, Samir** [TN/FR]; 206 Rue Des Asphodèles, F-34980 Montferrier-sur-lez (FR). **BOURRIE, Bernard** [FR/FR]; 678 Rue De La Colline, F-34980 Saint-gely-du-fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10 Rue Carl Von Linné, F-34090 Montpellier (FR). **CIAPETTI, Paola** [IT/FR]; 12 Route Des Romains, F-67120 Altorf (FR). **DEROCQ, Jean-Marie** [FR/FR]; 6 Rue Des Clauzes, F-34570 Murviel-les-montpellier (FR). **WERMUTH, Camille-Georges** [FR/FR]; 3 Rue De La Côte D'azur, F-67100 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Sanofi Aventis, Direction Brevets, 174 Avenue De France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

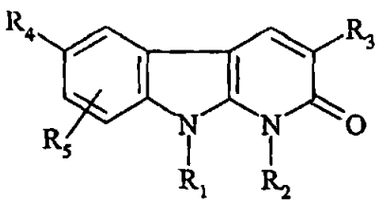
(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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 abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 6-HETEROARYLPYRIDOINDOLONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 6-HETEROARYLPYRIDOINDOLONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: R_1 represents a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group, CN, CF3 or CHF2; R_2 represents a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group; R_3 represents an unsubtituted or substituted phenyl; R_4 represents a heterocyclic radial; R_5 represents a hydrogen atom, a C_1-C_4 alkyl group, a C_1-C_4 alkoxy group. The invention also concerns a method for preparing said compounds and the therapeutic use thereof.

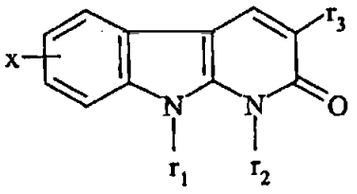
(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) : Formule (I) dans laquelle : - R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, CN, CF3 ou CHF2 ; - R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ; - R_3 représente un phényle non substitue ou substitue ; - R_4 représente un radical hétérocyclique; - R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1- C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ; Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2007/045758 A1

DERIVES DE 6-HETEROARYLPYRIDOINDOLONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

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

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



(A)

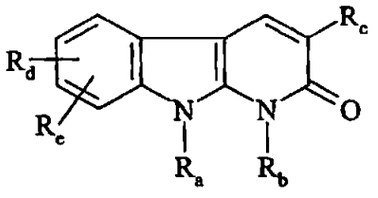
dans laquelle :

- x représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle ou méthoxy ;
- r_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle ;
- r_2 représente un groupe méthyle ou éthyle ; ou bien
- r_1 et r_2 forment ensemble un groupe $(CH_2)_3$;
- r_3 représente, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe thiényle.

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

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

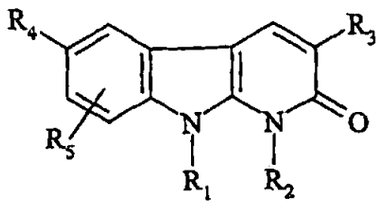
La demande de brevet internationale WO 2004/041817 décrit des composés de formule :



(B)

dans laquelle R_a, R_b, R_c, R_d et R_e ont différentes valeurs. Ces composés présentent une activité anticancéreuse.

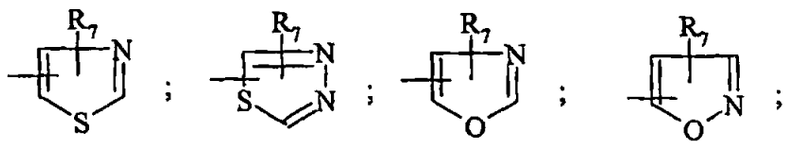
La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



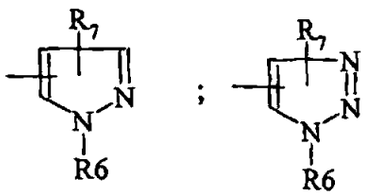
(I)

dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, CN, CF3 ou CHF2;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- R_3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



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



(E) (F)

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C1-C4) alcoxy ;

R6 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe -SO2-R12,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10

un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, -CO-NH-R10, –CO–(C_1-C6) alkyle-O-(C_1-C4) alkyle

R7 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe-(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, -CO-NH-R10, –CO–(C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle

- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment l'un et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- ou bien R_8 et R_9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle ou la pipérazinyle éventuellement substituée sur son second atome d'azote ,
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle-, un groupe (C_3-C_6) cycloalkylcarbonyle-, un groupe (C_3-C_6) cycloalkyl(C_1-C_4) alkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6)cycloalkyle , un groupe (C5-C6)hétérocycloalkyle, un groupe (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle, un groupe (C3-C6)cycloalkyle (C1-C4)alkyle-
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C6) alkyle;

- R12 représente un groupe (C1-C6) alkyle, un groupe (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle, un groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkylalkyle-, un groupe (C_1-C6) alkyle-O-(C_1-C4) alkyle-
- m est 1, 2
- n est 0, 1, 2;
- Hal représente un atome d'halogène ;

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

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

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

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

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

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

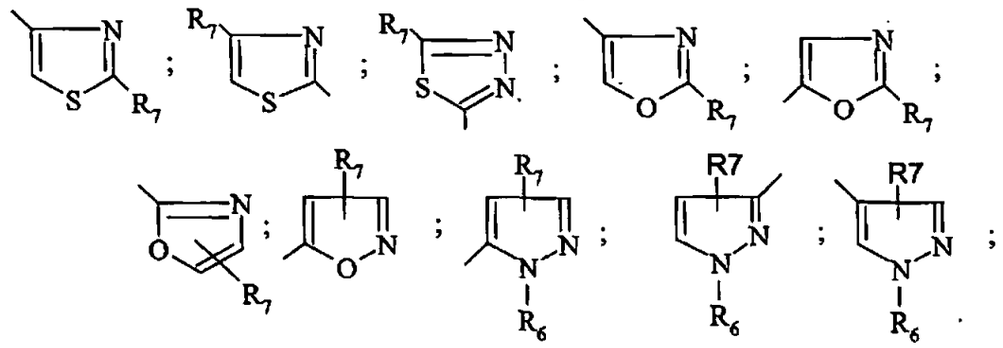
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome, ou un iode ;
- un groupe (C_1-C6)alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comportant 1 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle ; pentyle ou hexyle ainsi que leurs isomères
- un groupe (C_1-C6)alcoxy : un radical O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe (C_3-C_6)cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique de 3 à 6 atomes de carbone tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.
- un groupe (C5-C6)hétérocycloalkyle représente notamment les cycles tétrahydropyrane, tétrahydrofurane, morpholinyle, pipéridine, pyrrolidine et pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle.

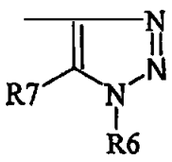
Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on distingue :

- les composés de formule (IA) dans laquelle R_4 représente un 1,3-thiazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).
- les composés de formule (IB) dans laquelle R4 représente un 1,3,4-thiadiazole substitué par R7 et les substituants R1 à R7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).
- les composés de formule (IC) dans laquelle R4 représente un 1,3-oxazole substitué par R7 et les substituants R1 à R7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).
- les composés de formule (ID) dans laquelle R_4 représente un isoxazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).
- les composés de formule (IE) dans laquelle R_4 représente un 1*H*-pyrazole substitué par R_6 et R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).
- les composés de formule (IF) dans laquelle R_4 représente un 1,2,3-triazole substitué par R_6 et R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).

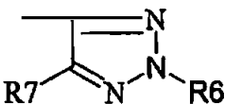
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle; CHF2,
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ; un 4F phényle ou un 4Cl phényle,
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :

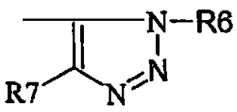




(F)



(F)



(F)

- R_5 représente un atome d'hydrogène ;

R6 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
Un groupe -SO2-R12,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, CO-NH-R10,

R7 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe-(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, CO-NH-R10,

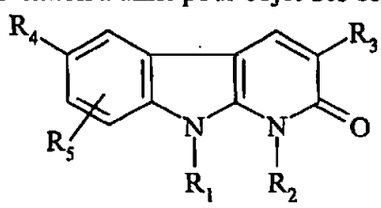
les radicaux R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, n et m ayant les définitions ci-dessus,
lesdits produits de formule(I)) étant à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut indiquer les radicaux suivants lorsque R6 et/ou R7 représentent :

- le groupe -(CH2)n-NR8R9, alors ce groupe peut représenter par exemple CH2-NH2, CH2-NHalk, CH2-N(alk)2, CH2-hétérocycloalkyle
- le groupe -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9, alors ce groupe peut représenter par exemple (CH2)n-NH (CH2)m-hétérocycloalkyle
- le groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-NR8R9, alors ce groupe peut représenter par exemple –(CH2)n-O-(CH2)m hétérocycloalkyle
- le groupe –(CH2)nHal alors ce groupe peut représenter par exemple CH2-Cl,
- le groupe -(C1-C6)alkyle-O-R10, alors ce groupe peut représenter par exemple CH2-OH, CH2-O-CH3 ou CH2-O-C2H5
- le groupe CO-NH-R10 , alors ce groupe peut représenter par exemple -CO-NH-(C1-C4) alkyle.

On peut noter que lorsque R6 ou R7 représente un groupe -(CH2)n-NR8R9, un groupe -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9, ou un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-NR8R9, dans ces groupes NR8R9 représente notamment un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle ou la morpholin-4-yle ou pipérazinyle éventuellement susbtituée sur son second atome d'azote par un radical alkyle.

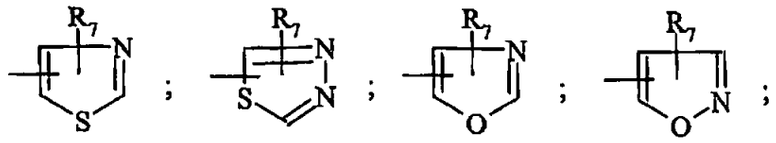
La présente invention a ainsi pour objet des composés répondant à la formule :



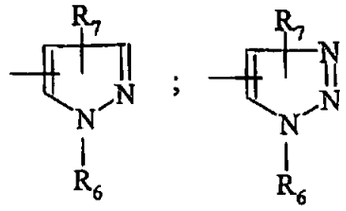
(I)

dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
- R_3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



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



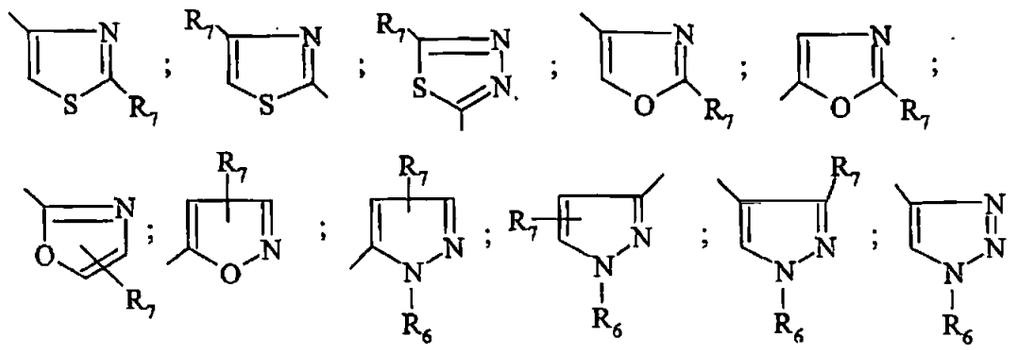
(E) (F)

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, un groupe $-(CH_2)_nHal$, un groupe $-CH_2-O-R_{10}$, un groupe $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment l'un et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- ou bien R_8 et R_9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle ou la morpholin-4-yle ;
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_6) cycloalkylcarbonyle;
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- n est 0 ou 1;
- Hal représente un atome d'halogène.

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

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

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



- R_5 représente un atome d'hydrogène ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène, un méthyle ou un éthyle;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un méthyle, un amino, un méthylamino, un aminométhyle, un (diméthylamino)méthyle, un pyrrolidin-1-ylméthyle, un chlorométhyle, un hydroxyméthyle, un éthoxyméthyle, un [(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyle, un [(cyclopropylcarbonyl)oxy]méthyle, un méthoxycarbonyle, un 2-méthoxy-2-oxo éthyle, un carboxyméthyle;

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

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

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ;
- R_4 représente :
  . un 2-méthyl-1,3-thiazol-4-yle, un 2-amino-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(méthylamino)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]méthyle ;
  . un 1,3-thiazol-2-yle, un 4-méthyl-1,3-thiazol-2-yle, un 4-amino-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(aminométhyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-[(diméthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(chlorométhyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(carboxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yle;
  . un 1,3-oxazol-4-yle, un 2-méthyl-1,3-oxazol-4-yle, un 2-amino-1,3-oxazol-4-yle, un 2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yle, un 2-[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyl]-1,3-oxazol-4-yle;

. un 1,3-oxazol-5-yle, un 2-méthyl-1,3-oxazol-5-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-5-yle;

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

. un isoxazol-5-yle, un 4-méthylisoxazol-5-yle, un 3-(méthoxycarbonyl)isoxazol-5-yle;

. un 1*H*-pyrazol-5-yle, un 1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-(méthoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-amino-1*H*-pyrazol-5-yle ;

. un 1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yle, un 1-éthyl-1H-pyrazol-3-yle;

. un 3-amino-1*H*-pyrazol-4-yle ;

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

. un 1*H* –1,2,3-triazol-4-yle ;

- R_5 représente un atome d'hydrogène;

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

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

- 6-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- Pivalate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyle ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-oxazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

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

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

- 6-[4-(Aminométhyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 6-(3-Amino-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

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

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

- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-bromo-phenyl)-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-3-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-methoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- : 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(2-ethoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

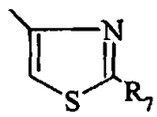
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Gp ou G'p un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991).

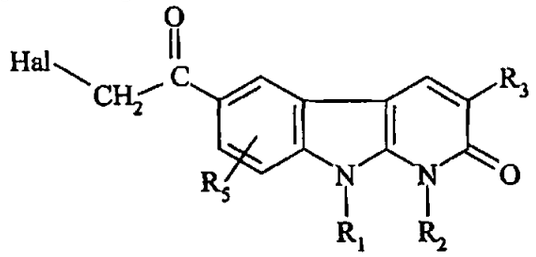
On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire

électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316, 1985.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon des procédés bien connus de l'Homme de l'art tels que ceux décrits ci-après.

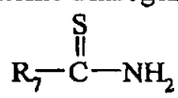
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (IA) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(II)

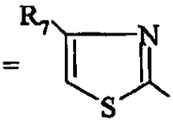
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule :



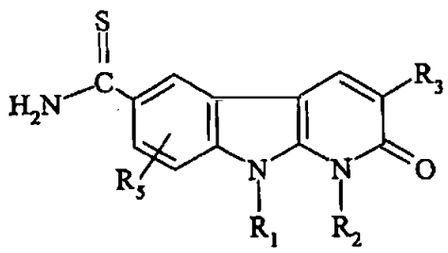
(III)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I).

La réaction s'effectue dans un solvant tel que la N-méthylpyrrolidin-2-one, le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (IA) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(IV)

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

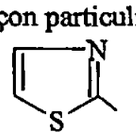


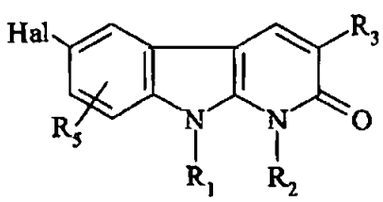
(V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

La réaction s'effectue sans solvant ou dans un solvant tel que l'acétonitrile ou le 1,4-dioxane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

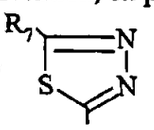
De façon particulière on peut préparer un composé de formule (IA) dans laquelle :

R_4 =  par réaction d'un composé de formule :

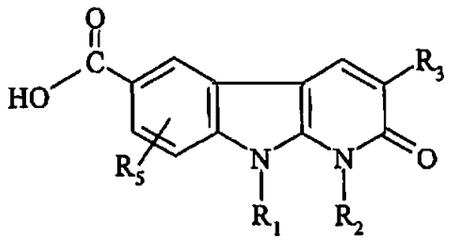


(VI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, avec du 2-(tributylstannyl)-1,3-thiazole, en présence de Cu_2O, d'acétate de palladium (II) et de 1,3-bis (diphénylphosphino) propane, dans un solvant tel que la N-méthylpyrrolidon-2-one et à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

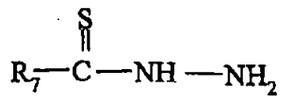
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (IB) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(VII)

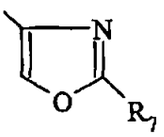
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule :



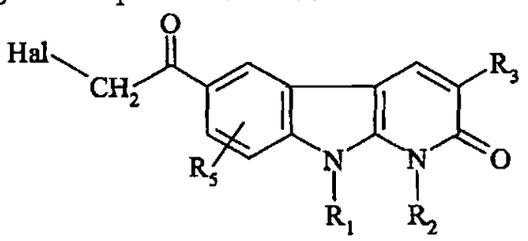
(VIII)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I).

La réaction s'effectue en présence de $POCl_3$, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

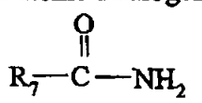
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (IC) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(II)

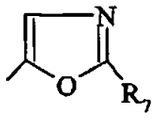
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), et Hal représente un atome d'halogène, avec un composé de formule :



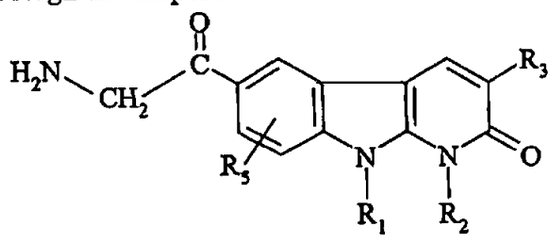
(IX)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I).

La réaction s'effectue sans solvant ou dans un solvant tel que le N-méthylpyrrolidin-2-one, le méthanol, ou l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante et 160°C.

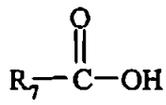
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (IC) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

A) on fait réagir un composé de formule :



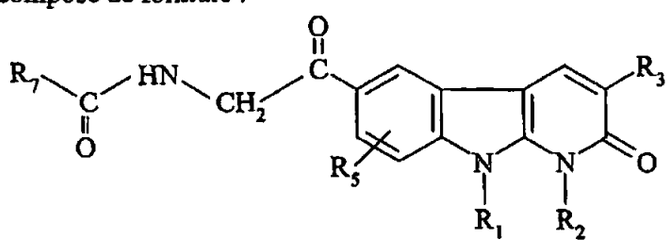
(X)

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



(XI)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) pour obtenir un composé de formule :



(XII)

B) On cyclise le composé de formule (XII) ainsi obtenu par action d'un acide.

A l'étape A), lorsqu'on traite un composé de formule (X) avec l'acide de formule (XI) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium ou le tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N-N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (XI) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C_1-C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle.

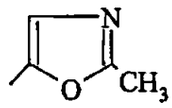
Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut aussi faire réagir le chlorure de l'acide obtenu par réaction du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle sur l'acide de formule (XI), avec le composé de formule (X), dans un solvant, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther

(tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

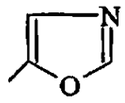
Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (XI) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (XI), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec le composé de formule (X), dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

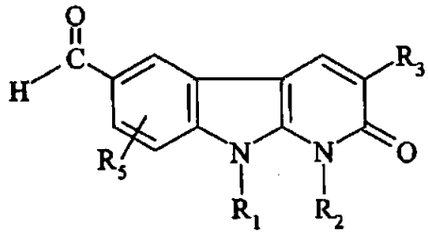
A l'étape B), la réaction de cyclisation s'effectue par action d'un acide tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

De façon particulière, on peut préparer un composé de formule (IC) dans laquelle :

R_4 = 

par réaction d'un composé de formule (X) avec l'orthoacétate de triéthyle, en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que l'acide toluène-4-sulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 150°C.

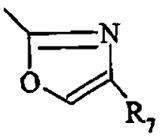
De façon particulière aussi, on peut préparer un composé de formule (IC) dans laquelle R_4 =  par réaction d'un composé de formule :



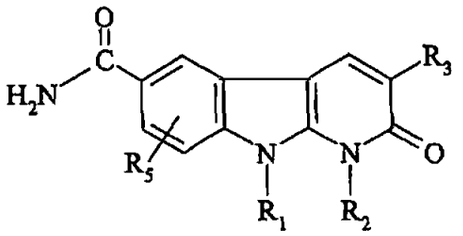
(XIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec le 1-[(isocyanométhyl)sulfonyl]-4-méthylbenzène, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le méthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

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

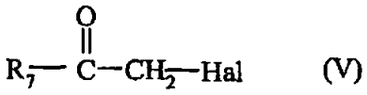
laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



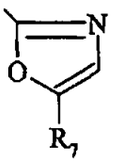
(XIV)

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



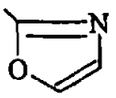
(V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène. La réaction s'effectue selon les conditions opératoires décrites dans Chem. Ber., 1982,115 (7),2494-2507.

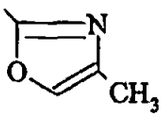
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (IC) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

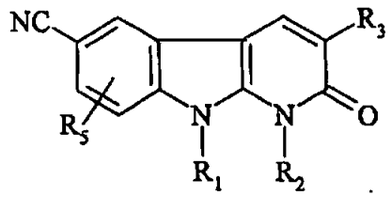
on fait réagir un composé de formule (XIV) avec un composé de formule (V) selon les conditions opératoires décrites dans Tetrahedron, 1989,45(19),6249-6262.

De façon particulière, on peut préparer un composé de formule (IC) dans laquelle :

R_4 =  par réaction d'un composé de formule (XIV) avec le

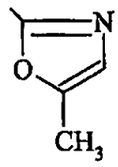
1,3-dioxol-2-one, en présence d'un acide tel que H_3PO_4, à une température comprise entre la température ambiante et 170°C.

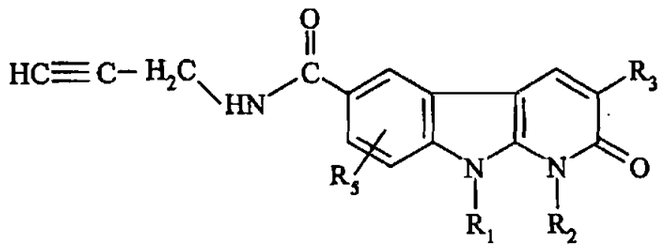
De façon particulière aussi, on peut préparer un composé de formule (IC) dans laquelle R_4 =  par réaction d'un composé de formule :



(XV)

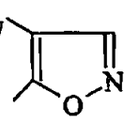
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'alcool propargylique, en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique, à une température comprise entre –20°C et la température ambiante.

De façon particulière, enfin, on peut préparer un composé de formule (IC) dans laquelle R_4 =  par cyclisation d'un composé de formule :

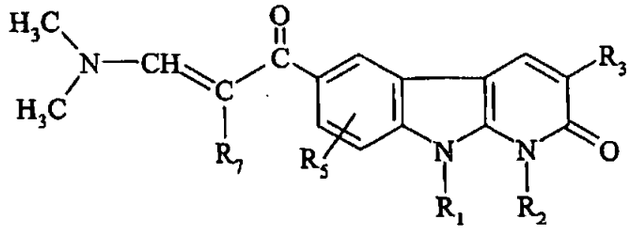


(XVI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I). La réaction de cyclisation s'effectue en présence d'acétate de mercure et d'un acide tel que l'acide acétique, à une température comprise entre la température ambiante et 120°C.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (ID) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

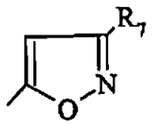
on fait réagir un composé de formule :



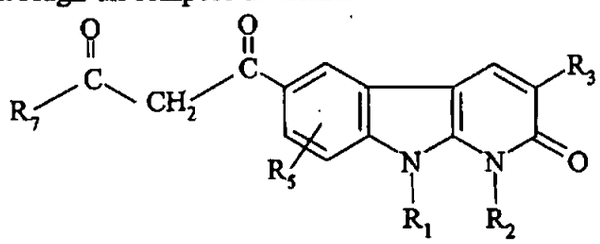
(XVII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'hydroxylamine. La réaction s'effectue dans un solvant tel que le

méthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (ID) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

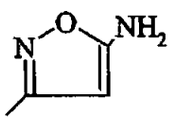
on fait réagir un composé de formule :



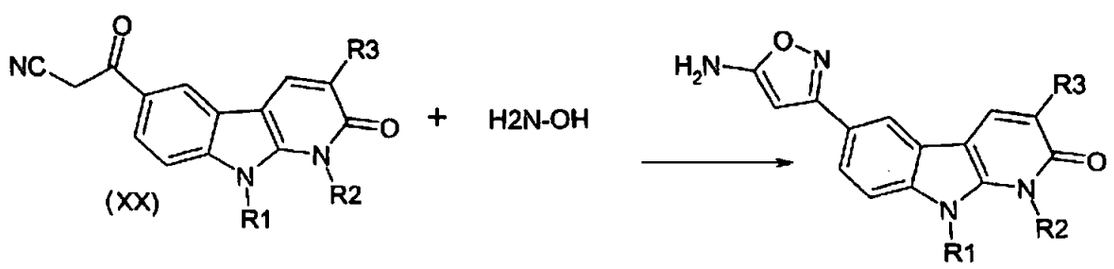
(XVIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'hydroxylamine. La réaction s'effectue dans un solvant tel que le méthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

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

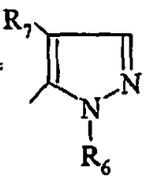
R_4 = 

selon un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XX) :

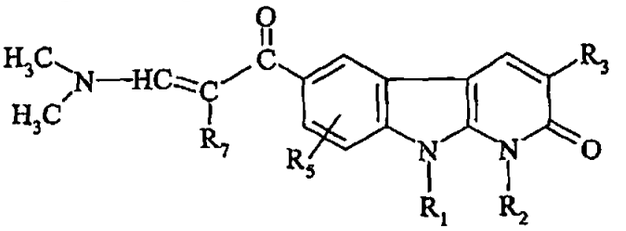


dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'hydroxylamine. La réaction s'effectue dans un solvant tel que le méthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Conformément à l'invention, on peut préparer un composé de formule (IE) dans

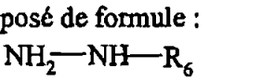
laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



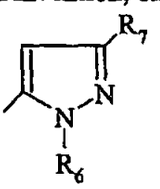
(XVII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule :

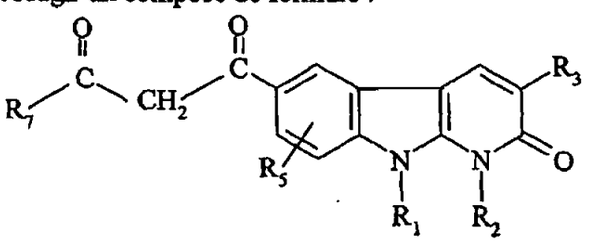


(XIX)

dans laquelle R_6 est tel que défini pour un composé de formule (I). La réaction s'effectue dans un solvant tel que le méthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Conformément à l'invention, on peut préparer un composé de formule (IE) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

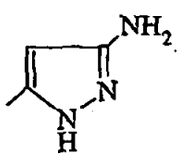
on fait réagir un composé de formule :

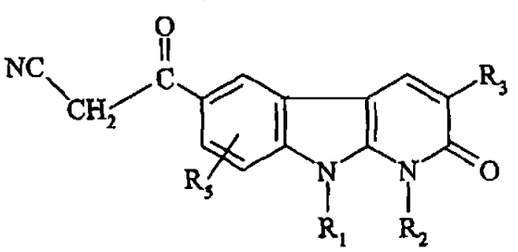


(XVIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec une hydrazine de formule (XIX). La réaction s'effectue dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

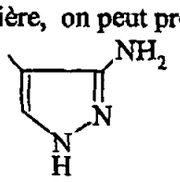
De façon particulière, on peut préparer un composé de formule (IE) dans

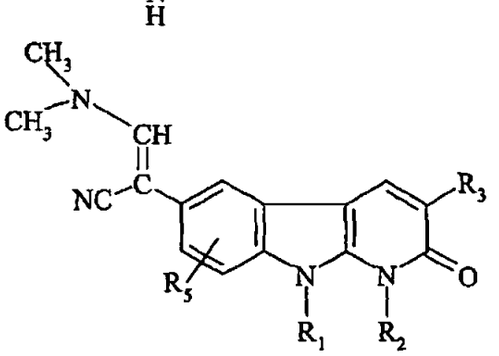
laquelle R_4 =  par réaction d'un composé de formule :



(XX)

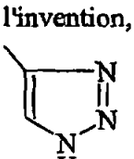
dans laquelle R_1, R_2, R_3, et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'hydrazine. La réaction s'effectue dans un solvant tel que l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

De façon particulière, on peut préparer un composé de formule (IE) dans laquelle R_4 =  par réaction d'un composé de formule :

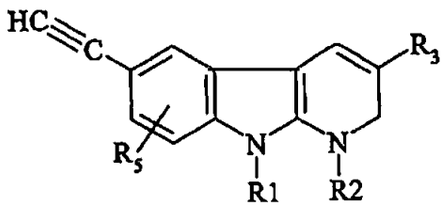


(XXI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'hydrazine. La réaction s'effectue en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant tel que le MeOH et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Conformément à l'invention, on peut préparer un composé de formule (IF) dans laquelle R_4 =  selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(XXII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'azidure de sodium. La réaction s'effectue en présence de chlorure d'ammonium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, à une température comprise entre la température ambiante et 200°C.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un atome d'hydrogène avec un halogénure de $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_4 représente un hétérocycle substitué par $R_7 = -(CH_2)_n\text{–}NR_8R_9$ peuvent également se préparer par réaction d'un composé de formule (I) correspondant dans lequel $R_7 = -(CH_2)_n\text{-Hal}$ avec une amine de formule HNR_8R_9, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin, dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_4 représente un hétérocycle substitué par $R_7 = -CH_2\text{-O-}R_{10}$, avec $R_{10} = (C_1\text{-}C_4)$alkyle peuvent également se préparer par réaction d'un composé de formule (I) correspondant dans lequel $R_7 = -CH_2\text{-OH}$ avec un halogénure de $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_4 représente un hétérocycle substitué par $R_7 = -CH_2\text{-O-}R_{10}$, avec $R_{10} = (C_1\text{-}C_4)$ alkylcarbonyle ou $(C_3\text{-}C_6)$ cycloalkylcarbonyle peuvent également se préparer par réaction d'un composé de formule (I) correspondant dans lequel $R_7 = -CH_2\text{-OH}$ avec un halogénure de $(C_1\text{-}C_4)$ alkylcarbonyle ou de $(C_3\text{-}C_6)$ cycloalkylcarbonyle, en présence d'une base telle que la pyridine, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

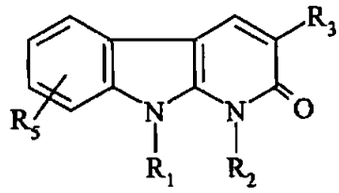
Les composés de formule (I) dans laquelle R_4 représente un hétérocycle subtitué par $R_6 = (C_1\text{-}C_4)$alkyle peuvent également se préparer par réaction d'un composé de

formule (I) correspondant dans lequel R_6 = H avec un halogènure de (C_1-C_4)alkyle, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le N, N-diméthylformamide et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

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

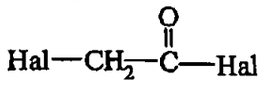
Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

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



(XXIII)

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

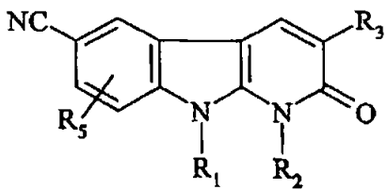


(XXIV)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, selon les conditions de la réaction de Friedels et Craft. Ainsi la réaction s'effectue en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

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

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



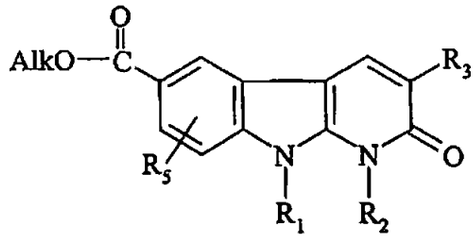
(XV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec le O,O'-diéthyldithiophosphate, dans un mélange de N-méthylpyrrolidin-2-one et d'eau, à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

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

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

Les composés de formule (VII) se préparent par hydrolyse classique des composés de formule :



(XXV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), et Alk représente un (C_1-C_2) alkyle. La réaction s'effectue par action d'une base telle que l'hydroxyde de potassium, dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, en mélange avec de l'eau, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

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

Les composés de formule (X) se préparent par réaction des composés de formule (II) avec l'hexaméthylènetétramine, dans un solvant tel que le chloroforme, à la température ambiante, suivi d'une hydrolyse acide.

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

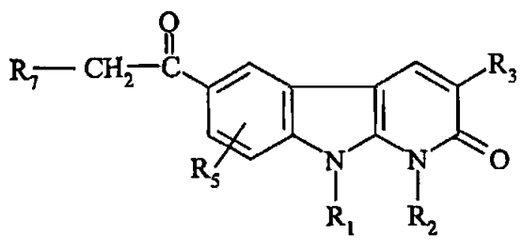
Les composés de formule (XIII) se préparent par réaction des composés de formule (XV) avec NaH_2PO_2, en présence d'une base telle que la pyridine, d'un acide tel que l'acide acétique et d'un catalyseur tel que le nickel de Raney® à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les composés de formule (XIV) se préparent par réaction des composés de formule (VI) avec le 1,1,1,3,3,3-hexaméthyldisilazane, en présence de $PdCl_2(PPh_3)_2$, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

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

Les composés de formule (XVI) se préparent par réaction des composés de formule (VII) avec la propargylamine selon les méthodes du couplage peptidique précédemment décrites.

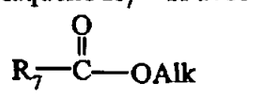
Les composés de formule (XVII) se préparent par réaction des composés de formule :



(XXVI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec le réactif de Bredereck (tertbutoxybis(diméthylamino)méthane) à chaud.

Les composés de formule (XVIII) se préparent par réaction des composés de formule (XXVI) dans laquelle R_7 = H avec un composé de formule :



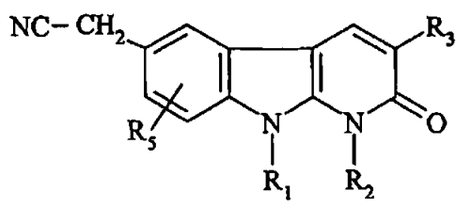
(XXVII)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I), et Alk représente un (C_1-C_4)alkyle en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XIX) sont connus ou se préparent selon les méthodes connues.

Les composés de formule (XX) se préparent par réaction d'un composé de formule (II) avec le cyanure de potassium, dans un solvant tel que l'éthanol en mélange avec de l'eau et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

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



(XXVIII)

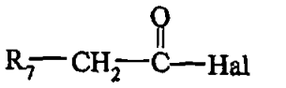
dans laquelle R_1, R_2, R_3, et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec le réactif de Bredereck à chaud.

Les composés de formule (XXII) se préparent par réaction d'un composé de formule (VI) avec le (triméthylsilyl)acétylène, en présence de Pd(PPh3)4, dans un solvant tel que la pyrrolidine, à une température de 150°C, suivi d'une hydrolyse basique.

Les composés de formule (XXIII) et (XXV) sont connus et se préparent selon les méthodes décrite dans WO2004/041817.

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

Les composés de formule (XXVI) se préparent par réaction des composés de formule (XXIII) avec des composés de formule :

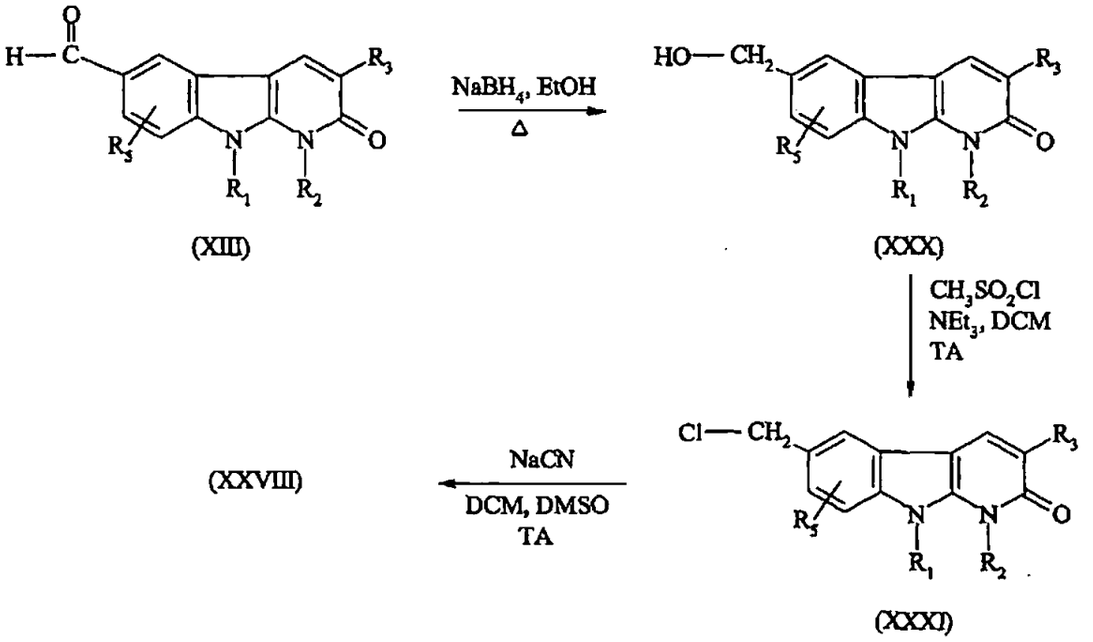


(XXIX)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Les composés de formule (XXVIII) se préparent selon le SCHEMA I ci-après :

SCHEMA I



(XIII) (XXX) (XXXI) (XXVIII)

Sauf indication contraire, les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN^{1}H) du proton sont enregistrés dans DMSO-d_6, la référence est placée dans le DMSO-d_6 qui se situe à 2,50 ppm du tétraméthylsilane.

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

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

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

DIPEA : diisopropyléthylamine
TEA : triéthylamine
DMF : diméthylformamide
EP : éther de pétrole
NMP : N-Me pyrrolidin-2-one
LAH : hydrure de lithium et d'aluminium
THF : tétrahydrofurane
Ether : éther diéthylique
DCM : dichlorométhane
AcOEt : acétate d'éthyle
AcOH : acide acétique
dppp : 1,3-bis (diphénylphosphino)propane
iPrOH : propan-2-ol
réactif de Bredereck : *tert*butoxybis(diméthylamino)méthane
PyBOP : (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphate
BrCN : Bromure de cyanogène
TA : température ambiante
F : point de fusion

PREPARATIONS

Préparation 1.1

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

A) N'-Phénylformic hydrazide.

A une solution de 20 g de chlorhydrate de phénylhydrazine dans 150 ml de formiate de méthyle et 60 ml d'eau, on ajoute 25 g de K_2CO_3, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse 12 heures sous agitation à TA. On essore le précipité formé, le lave avec un mélange propan-2-ol/éther de pétrole. On obtient 18,8 g du composé attendu.

B) N-Méthyl-N'-phénylacétohydrazide.

On chauffe à reflux une solution de 170 ml de $LiAlH_4$ 2M dans le THF, ajoute lentement une suspension de 18,8 g du composé de l'étape précédente dans 120 ml de THF et poursuit le reflux pendant 15 heures. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute, goutte à goutte, 6 ml d'eau puis 20 ml de NaOH 1N, filtre les sels minéraux, les lave à l'AcOEt et concentre le filtrat sous vide. On reprend le résidu dans 150 ml d'AcOEt, ajoute une solution de 48 g de K_2CO_3 dans 100 ml d'eau puis 11 ml d'anhydride acétique et laisse 2 heures sous agitation à TA. Après décantation, on sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu à l'éther de pétrole et essore le produit cristallisé formé. On obtient 19,9 g du composé attendu.

C) Chlorhydrate de N-[1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ylidène]méthanamine.

On chauffe à 80°C pendant 16 heures une solution de 19,9 g du composé de l'étape précédente dans 80 ml de $POCl_3$. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On reprend le précipité dans 60 ml d'EtOH, chauffe à reflux pendant 4 heures, essore le précipité et le lave à l'éther. On obtient 12 g du composé attendu.

D) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à 110°C pendant 15 minutes une solution de 5 g du composé de l'étape précédente dans 25 ml d'AcOH, ajoute 7,5 g de 2-(2,4-dichlorophényl)-3-(diméthylamino)acrylate de méthyle et chauffe à 110°C pendant 16 heures. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, essore le précipité formé et le lave par un mélange propan-2-ol/éther de pétrole (50/50 ; v/v). On obtient 7,8 g du composé attendu.

E) 6-(Bromoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b] indol-2-one.

On refroidit à 0°C une solution de 2 g du composé de l'étape précédente dans 60 ml de DCM, ajoute 3,1 g d'$AlCl_3$ puis 1 ml de chlorure de bromoacétyle et laisse 1 heure sous agitation à 0°C. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait à l'AcOEt et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 1,2 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,71 : s : 3H ; 4,94 : s : 2H ; 7,44-7,48 : m : 2H ; 7,59 : d : 1H ; 7,70 : s : 1H ; 7,90 : d : 1H ; 8,32 : s : 1H ; 8,68 : s : 1H ; 12,61 : s : 1H.

Préparation 1.2

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

A) N,1-Diméthyl-1*H*-indol-2-amine.

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

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

On chauffe à reflux pendant 15 minutes une solution de 3 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml d'AcOH, ajoute 4,2 g de 2-(2,4-dichlorophényl)-3-(diméthylamino)acrylate de méthyle et chauffe à reflux pendant 16 heures. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, essore le précipité formé et le lave au MeOH puis à l'AcOEt. On obtient 4,1 g du composé attendu.

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

On refroidit à 0°C une solution de 1,2 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml de DCM, ajoute 1,8 g d'$AlCl_3$ puis, goutte à goutte, 0,6 ml de chlorure de bromoacétyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 1 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,01 : s : 3H ; 4,19 : s : 3H ; 4,93 : s : 2H ; 7,41-7,49 : m : 2H ; 7,69 : d : 1H ; 7,75 : d : 1H ; 7,91 : dd : 1H ; 8,34 : s : 1H ; 8,67 : d : 1H.

Préparation 1.3

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

On refroidit à 0°C une solution de 0,7 g du composé de l'étape B de la Préparation 1.2 dans 25 ml de DCM, ajoute 1,04 g de $AlCl_3$ puis, goutte à goutte, 0,19 ml de chlorure de chloroacétyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v) puis à l'AcOEt et enfin par le

mélange AcOEt/MeOH/NH_3 (90/10/1 ; v/v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange AcOEt/cyclohexane (25/75 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,56 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,03 : s : 3H ; 4,21 : s : 3H ; 5,22 : s : 2H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,70 : d : 1H ; 7,76 : d : 1H ; 7,91 : dd : 1H ; 8,35 : s : 1H ; 8,66 : s : 1H.

Préparation 1.4

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

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 114 dans WO 2004/041817, F = 386°C (déc.).

Préparation 1.5

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

A) N'-(4-Cyanophényl)acétohydrazide.

A une solution de 5 g de chlorhydrate de 4-cyanophénylhydrazine dans 40 ml d'acide acétique on ajoute 2,7 g d'acétate de sodium puis chauffe à 80°C pendant 20 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On triture le résidu dans un mélange EP/AcOEt (90/10 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 4,8 g du composé attendu.

RMN^{1}H : $CDCl_3$ (300 MHz) : δ (ppm) : 1,92 : s : 3H ; 6,75 : d : 2H ; 7,53 : d : 2H ; 8,25 : s : 1H ; 9,76 : s : 1H.

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

A une suspension de 2,8 g de NaH à 60 % dans l'huile dans 50 ml de DMF on ajoute, en goutte à goutte et à TA, une solution de 4,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DMF et laisse sous agitation jusqu'à la fin du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 6,8 ml d'iodure de méthyle puis laisse sous agitation pendant 2 heures à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans l'EP et essore le précipité formé. On obtient 4,5 g du composé attendu.

RMN^{1}H : $CDCl_3$ (300 MHz) : δ (ppm) : 2,04 : s : 3H ; 3,03 : s : 3H ; 3,21 : s : 3H ; 6,70 : d : 3H ; 7,57 : d : 2H.

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

On chauffe à 75°C pendant 1 heure 30 minutes une solution de 4,0 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de $POCl_3$. Après refroidissement à TA on essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 3,4 g du composé attendu.

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

On chauffe à 100°C pendant 15 minutes un mélange de 0,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 4 ml d'acide acétique puis ajoute 0,43 g de 2-(2,4-dichlorophényl)-3-(diméthylamino)acrylate de méthyle et chauffe à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau au mélange réactionnel, essore le précipité beige formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans du MeOH et concentre sous vide le solvant. On obtient 0,5 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,02 : s : 3H ; 4,21 : s : 3H ; 7,42-7,51 : m : 2H ; 7,66-7,70 : m : 2H ; 7,83 : d : 1H ; 8,31 : s : 1H ; 8,42 : s : 1H.

Préparation 1.6

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

A une solution de 0,5 g du composé de la Préparation 1.5 dans 10 ml de NMP et 1,5 ml d'eau on ajoute 0,4 ml de O,O'-diéthyldithiophosphate et chauffe à 90°C pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis avec le mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On reprend le précipité au MeOH et concentre le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (98/2 ; v/v). On obtient 0,41 g du composé attendu.

Préparation 1.7

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

A une solution de 0,45 g du composé de la Préparation 1.5 dans 30 ml de pyridine, 10 ml d'acide acétique et 6 ml d'eau, on ajoute 3,4 g de NaH_2PO_2 et 1,7 ml de nickel de Raney® et chauffe à 65°C pendant 36 heures. On filtre le catalyseur, lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange AcOEt/EP (50/50 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,2 g du composé attendu, F = 284°C.

Préparation 1.8

2-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]-3-(diméthylamino)acrylonitrile.

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

A une solution de 0,5 g du composé de la Préparation 1.7 dans 15 ml d'EtOH on ajoute 0,06 g de $NaBH_4$ et chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute 1 ml de NaOH 6N et concentre sous vide. On triture le résidu dans l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On reprend le précipité dans du MeOH et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,49 g du composé attendu.

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

A une solution de 0,49 g du composé de l'étape précédente et 0,53 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM on ajoute 0,27 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 3 jours sous agitation à TA. On chromatographie le mélange réactionnel sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 0,4 g du composé attendu.

C) [3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]acétonitrile.

A un mélange de 0,2 g du composé de l'étape précédente et 0,049 g de NaCN dans 2 ml de DCM on ajoute, goutte à goutte, 3 ml de DMSO et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute de l'eau et de l'AcOEt, décante, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu au MeOH et évapore sous vide. On obtient 0,18 g du composé attendu.

D) 2-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]-3-(diméthylamino)acrylonitrile.

On chauffe à 100°C pendant une nuit un mélange de 0,18 g du composé de l'étape précédente et 5 ml de réactif de Bredereck. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'EP et de l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis avec le mélange EP/propan-2-ol (50/50 ; v/v). On reprend le précipité dans du MeOH et évapore sous vide. On obtient 0,15 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,19 : s : 6H ; 4,00 : s : 3H ; 4,13 : s : 3H ; 7,22-7,26 : dd : 1H ; 7,39-7,46 : m : 3H ; 7,54 : d : 1H ; 7,68 : s : 1H ; 7,80 : s : 1H ; 8,18 : s : 1H.

Préparation 1.9

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1-méthyl-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

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

On refroidit à 0°C une solution de 1,5 g du composé de l'étape D de la Préparation 1.1 dans 60 ml de DCM, ajoute 2,33 g d'$AlCl_3$ puis 0,624 ml de chlorure d'acétyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait au DCM, essore le précipité formé, extrait les jus d'essorage au DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore sous vide. On rassemble le résidu et le précipité, triture dans le mélange MeOH/éther et essore. On obtient 1,36 g du composé attendu.

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

A une solution de 1 g du composé de l'étape précédente dans 13 ml de DMF on ajoute 0,311 g de NaH à 60 % dans l'huile puis 0,69 ml de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle et laisse 5 heures sous agitation à TA. On ajoute une solution saturée de NaCl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au cyclohexane puis par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (50/50 ; v/v). On obtient 0,639 g du composé attendu.

C) 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1-méthyl-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à 100°C pendant une nuit une solution de 0,25 g du composé de l'étape précédente dans 5 ml de réactif de Bredereck. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'EP, essore le précipité formé, le lave à l'EP et le sèche. On obtient 0,236 g du composé attendu.

Préparation 1.10

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A) N'-(4-Iodophényl)acétohydrazide.

On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 10 g de 4-iodophénylhydrazine dans 80 ml d'acide acétique. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le lave par un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 9 g du composé attendu.

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

A une suspension de 3,9 g de NaH à 60 % dans l'huile dans 50 ml de DMF, on ajoute une solution de 9 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de DMF et

laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 6,1 ml d'iodure de méthyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On triture le résidu huileux dans l'EP et essore le précipité formé. On obtient 6,7 g du composé attendu.

C) Chlorhydrate de N-[5-iodo-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ylidène) méthanamine.

On chauffe à 80°C pendant 16 heures un mélange de 6,7 g du composé de l'étape précédente et 50 ml de $POCl_3$. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On reprend le précipité dans 20 ml d'EtOH et chauffe à reflux pendant 5 heures. On essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 4,4 g du composé attendu.

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

On chauffe à reflux pendant 15 minutes une solution de 1,4 g du composé de l'étape précédente dans 8 ml d'acide acétique, ajoute 1,2 g de 2-(2,4-dichlorophényl)-3-(diméthylamino)acrylate de méthyle puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On reprend le produit obtenu par un mélange AcOEt/cyclohexane (25/75 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 1,3 g du composé attendu, F = 223-225°C.

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

A une solution de 0,4 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de NMP on ajoute 0,5 g du Cu_2O puis dégaze le mélange réactionnel par barbotage d'argon pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 0,075 g d'acétate de Palladium (II), 0,273 g de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane et 0,64 ml de tributyl(1-éthoxyvinyl)stannane puis chauffe à 80°C pendant 8 heures. On verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'HCl 1N, laisse 10 minutes sous agitation et essore le précipité formé. On chromatographie le précipité sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On triture le produit obtenu dans un mélange AcOEt / cyclohexane (75/25 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,15 g du composé attendu, F = 254-255°C.

F) 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à 100°C pendant une nuit une solution de 0,5 g du composé de l'étape précédente dans 5 ml de réactif de Bredereck. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute de l'EP, essore le précipité formé et le lave à l'EP. On obtient 0,575 g du composé attendu.

Préparation 1.11

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

On fait barboter pendant 5 minutes du CO dans une solution de 1,28 g du composé de l'étape D de la Préparation 1.10, 0,055 g de $PdCl_2(PPh_3)_2$ et 2,24 ml de 1,1,1,3,3,3-hexaméthyl disilazane dans 8,5 ml de DMF puis chauffe à 80°C pendant 12 heures sous atmosphère de CO. Après refroidissement à TA, on ajoute 1,39 ml de MeOH et laisse 10 minutes sous agitation. On verse le mélange réactionnel dans 56 ml d'H_2SO_4 2N, essore le précipité formé et le lave à l'eau puis à l'AcOEt. On extrait le filtrat à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le précipité et le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (80/20 ; v/v). On obtient 0,6 g du composé attendu.

RMN^{1}H : $CDCl_3$ (300 MHz) : δ (ppm) : 4,09 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 7,28-7,45 : m : 3H ; 7,50 : d : 1H ; 7,79 : dd : 1H ; 8,02 : s : 1H ; 8,25 : d : 1H.

Préparation 1.12

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

On refroidit à 5°C une solution de 0,3 g du compose de l'étape E de la Préparation 1.10 dans 4 ml de DMF, ajoute 0,036 g de NaH à 60 % dans l'huile et 0,1 g d'oxalate de diméthyle, laisse 1 heure sous agitation à TA puis chauffe à 50°C pendant 1 heure. Après refroidissement à TA, on ajoute une solution d'HCl 2,4N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,46 g du composé attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 1.13

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)-2-méthylprop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

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

On refroidit à 0°C une solution de 0,9 g du composé de l'étape B de la Préparation 1.2 dans 50 ml de DCM, ajoute, par petites portions, 1,34 g de $AlCl_3$ puis, goutte à goutte, 0,5 ml de chlorure de propionyle et laisse 2 heures sous agitation à 0°C. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange EP/AcOEt (90/10 ; v/v) et essore le précipité formé On obtient 0,65 g du composé attendu.

B) 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)-2-méthylprop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à 100°C pendant 16 heures un mélange de 0,6 g du composé de l'étape précédente et 2 ml de réactif de Bredereck. Après refroidissement à TA, on rajoute de l'EP et essore le précipité formé. On obtient 0,63 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 2,04 : s : 3H ; 2,98 : s : 6H ; 4,02 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 6,89 : s : 1H ; 7,26 : d : 1H ; 7,44 : m : 2H ; 7,59 : d : 1H ; 7,68 : s : 1H ; 7,89 : s : 1H ; 8,29 : s : 1H.

Préparation 1.14

1-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]butane-1,3-dione.

On laisse 10 minutes sous agitation un mélange de 0,052 g de NaH à 60 % dans l'huile et 0,12 ml d'AcOEt dans 2 ml de THF puis ajoute une solution de 0,246 g du compose de l'étape E de la Préparation 1.10, 2 gouttes d'EtOH et 0,0035 g de dibenzo-18-crown-6 dans 2 ml de THF et chauffe à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute une solution d'HCl 1N, extrait à l'AcOEt et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu au MeOH, essore le précipité formé et le lave au MeOH. On obtient 0,242 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 2,17 : s : 2H ; 2,25 : s : 1H ; 4,02 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 6,63 : s : 1H ; 7,40-7,52 : m : 2H ; 7,67-7,80 : m : 2H ; 7,85-7,95 : m : 1H ; 8,36 : d : 1H ; 8,62 : d : 1H.

Préparation 1.15

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

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b] indol-2-one.

On fait barboter de l'argon pendant 5 minutes dans une solution de 0,5g du composé de l'étape D de la Préparation 1.10, 0,161 ml de (triméthylsilyl)acétylène et 0,06 g de $Pd(PPh_3)_4$ dans 5 ml de pyrrolidine puis chauffe à 150°C dans un micro-ondes. On chromatographie le mélange réactionnel sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (70/30 ; v/v). On obtient 0,292 g du composé attendu.

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

A une solution de 0,29 g du composé de l'étape précédente dans 6,7 ml de THF, 1,7 ml de MeOH et 0,3 ml d'eau on ajoute 0,079 g de KOH et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt / cychohexane (80/20 ; v/v). On triture le produit obtenu dans le MeOH, essore le précipité formé et le lave au MeOH. On obtient 0,2 g du composé attendu, F = 184-185°C.

Préparation 1.16

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

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

On dissout 5,5 g de 4-hydrazinobenzoate de méthyle dans 38,2 ml d'AcOH contenant 2,4 g d'acétate de sodium, on chauffe 18 heures à 80°C. On essore le minéral puis on évapore et on reprend par un minimum d'Et_2O. On essore pour obtenir 7,97 g du composé attendu.

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

On met en suspension 2,95 g de NaH à 95 % dans 90 ml de DMF et on ajoute goutte à goutte 8,135 g du composé de l'étape précédente en solution dans le minimum de DMF, puis après quelques minutes on ajoute goutte à goutte 9,75 ml d'iodure de méthyle. On agite 1 heure à TA. On verse le milieu sur une solution saturée de NH_4Cl et on extrait par AcOEt. La phase organique est lavée par NaCl, séchée, évaporée pour donner 5,4 g du composé attendu.

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

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

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

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

On chauffe pendant 2 heures à 100°C un mélange de 25,47 g du composé obtenu à l'étape précédente et 27,4 g de 2-(2,4-dichlorophényl)-3-(diméthylamino)acrylate de méthyle dans 100 ml d'acide acétique. On verse le mélange réactionnel chaud dans 500 ml d'un mélange eau/glace, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis à l'éther et le sèche. On obtient 22 g du composé attendu.

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

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

Préparation 1.17

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-N-prop-2-yn-1-yl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indole-6-carboxamide.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 0,2 g du composé de la Préparation 1.16, 0,038ml de propargylamine, 0,285 g de PyBOP et 0,096 ml de DIPEA dans 7 ml de DCM et 1,3 ml de DMF. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu par une solution saturée de NH_4Cl, extrait à l'ACOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange MeOH / DCM et essore le précipité formé. On obtient 0,21 g du composé attendu.

EXEMPLE 1 : Composé N° 1

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

A une solution de 0,5 g du composé de la Préparation 1.1 dans 3 ml de NMP on ajoute 0,08 g de thioacétamide puis chauffe à 150°C pendant 30 minutes. Après refroidissement à TA, on rajoute de l'eau et de l'AcOEt, décante, lave la phase organique par une solution saturée de NH_4Cl, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange

MeOH/EP (50/50 ; v/v), essore le précipité formé et le lave à l'AcOEt. On obtient 0,21 g du composé attendu, F > 350°C (déc.).

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 2,72 : s : 3H ; 3,70 : s : 3H ; 7,46-7,52 : m : 3H ; 7,69 : s : 1H ; 7,77-7,85 : m : 2H ; 8,25 : s : 1H ; 8,44 : s : 1H ; 12,21 : s : 1H.

EXEMPLE 2 : Composé N° 2

6-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 1.1 dans 7 ml de MeOH, on ajoute 0,04 g de thiourée puis chauffe à reflux pendant 18 heures. On essore le précipité formé, le triture dans une solution saturée de K_2CO_3, l'essore, le lave à l'eau puis par le mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 0,17 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,71 : s : 3H ; 7,06 : s : 1H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,57 : s : 2H ; 7,70 : s : 1H ; 8,19 : s : 1H ; 8,25 : s : 1H ; 8,60-8,85 : sb : 2H ; 12,40 : s : 1H.

EXEMPLE 3 : Composé N° 3

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

A) Pivalate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido [2,3-b]indol-6-yl]1,3-thiazol-2-yl]méthyle.

A une solution de 0,33 g du composé de la Préparation 1.1 dans 15 ml d'EtOH, on ajoute 0,12 g de pivalate de 2-amino-2-thioxoéthyle et chauffe à reflux pendant 3 jours. On reprend le mélange réactionnel dans du DCM et du MeOH et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 0,18 g du composé attendu.

B) 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,016 g de sodium dans 10 ml de MeOH on ajoute une suspension de 0,18 g du composé de l'étape précédente dans 5 ml de MeOH et laisse 16 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (90/10 ; v/v). On obtient 0,06 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,69 : s : 3H ; 4,80 : s : 2H ; 6,11 : m : 1H ; 7,46-7,52 : m : 3H ; 7,69 : s : 1H ; 7,82 : d : 1H ; 7,88 : s : 1H ; 8,25 : s : 1H ; 8,44 : s : 1H ; 12,20 : s : 1H.

EXEMPLE 4 : Composé N° 4

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

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 1.1 dans 2 ml de NMP on ajoute 0,064 g d'acétamide puis chauffe à 150°C pendant 2 heures. On ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans 5 ml de MeOH, le triture, essore le précipité formé et le lave à l'EP. On obtient 0,12 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 2,45 : s : 3H ; 3,67 : s : 3H ; 7,44-7,52 : m : 3H ; 7,60 : d : 1H ; 7,67 : s : 1H ; 8,20-8,34 : m : 3H ; 12,18 : s : 1H.

EXEMPLE 5 : Composé N° 5

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

A) Chlorhydrate de 6-(aminoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On laisse 20 heures sous agitation à TA un mélange de 0,845 g du composé de la Préparation 1.1 et 0,255 g d'hexaméthylènetétramine dans 13 ml de chloroforme. On essore le précipité formé, le lave au DCM puis à l'éther. On reprend le précipité dans 3,5 ml d'EtOH, ajoute 0,395 ml d'HCl à 37 %, et chauffe à 50°C pendant 16 heures. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 0,547 g du composé attendu.

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

A une solution de 0,5 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml d'orthoacétate de triéthyle on ajoute 6 mg d'acide *para*toluène sulfonique monohydrate puis chauffe à 140°C pendant 45 minutes. Après refroidissement à TA, on dissout le mélange réactionnel avec du DCM et chromatographie sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH (97/3 ; v/v). On obtient 0,045 g du composé attendu, F = 338-340°C.

EXEMPLE 6 : Composé N° 6

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

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 1.2 dans 20 ml de MeOH on ajoute 0,047 g de thioacétamide puis chauffe à reflux pendant 48 heures. On essore le précipité formé et le lave à l'EP. On dissout le précipité dans du DCM et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On obtient 0,13 g du composé attendu, F = 253-254°C.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 2,70 : s : 3H ; 3,99 : s : 3H ; 4,15 : s : 3H ; 7,44 : m : 2H ; 7,62-7,67 : m : 2H ; 7,79 : s : 1H ; 7,86 : d : 1H ; 8,26 : s : 1H ; 8,43 : s : 1H.

EXEMPLE 7 : Composé N° 7

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-[2-(méthylamino)-1,3-thiazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de MeOH on ajoute 0,045 g de N-méthylthiourée puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On essore le précipité formé et le lave par un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 0,19 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,03 : s : 3H ; 4,03: s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 7,08 : s : 1H ; 7,42-7,48 : m : 2H ; 7,70-7,72 : m : 3H ; 8,23 : s : 1H ; 8,30 : s : 1H.

EXEMPLE 8 : Composé N° 8

Pivalate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyle.

A une solution de 0,45 g du composé de la Préparation 1.2 dans 20 ml d'EtOH on ajoute 0,25 g de pivalate de 2-amino-2-thioxoéthyle et chauffe à reflux pendant 3 jours. On essore le précipité formé et le lave par un mélange MeOH/EP (50/50 ; v/v). On dissout le précipité dans du DCM et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans EP et essore le précipité. On obtient 0,4 g du composé attendu, F = 193-195°C.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 1,23 : s : 9H ; 4,02: s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 5,46 : s : 2H ; 7,47 : s : 2H ; 7,68 : s : 2H ; 7,89 : m : 1H ; 8,04 : s : 1H ; 8,28 : s : 1H ; 8,48 : s : 1H.

EXEMPLE 9 : Composé N° 9

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,017 g de sodium dans 20 ml de MeOH on ajoute 0,2 g du composé N° 8 et laisse 6 heures sous agitation à TA. On essore le précipité formé, le lave à l'eau, par un mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v) puis au DCM. On obtient 0,16 g du composé attendu, F = 261-262°C.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,01 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 4,80 : s : 2H ; 6,12 : s : 1H ; 7,46 : s : 2H ; 7,64-7,69 : m : 2H ; 7,88-7,92 : m : 2H ; 8,28 : s : 1H ; 8,46 : s : 1H.

EXEMPLE 10 : Composé N° 10

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,13 g du composé N° 9 dans 10 ml de DMF on ajoute 0,02 g de NaH à 60 % dans l'huile et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,05 ml d'iodoéthane et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu à l'EP et essore le précipité formé. On obtient 0,1 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 1,20 : t : 3H ; 3,64 : q : 2H ; 4,02 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 4,81 : s : 2H ; 7,46 : s : 2H ; 7,65-7,69 : m : 2H ; 7,89 : d : 1H ; 7,99 : s : 1H ; 8,28 : s : 1H ; 8,47 : s : 1H.

EXEMPLE 11 : Composé N° 11

Cyclopropanecarboxylate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyle.

A une solution de 0,1 g du composé N° 9 dans 5 ml de pyridine on ajoute 0,1 ml de chlorure de cyclopropanecarbonyle et laisse 48 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NH_4Cl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange AcOEt/cyclohexane (10/90 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,105 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 0,91-0,99 : m : 4H ; 1,77 : m : 1H ; 4,03 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 5,44 : s : 2H ; 7,47 : m : 2H ; 7,67-7,70 : m : 2H ; 7,90 : d : 1H ; 8,05 : s : 1H ; 8,29 : s : 1H ; 8,49 : s : 1H.

EXEMPLE 12 : Composé N° 12

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

On chauffe à 160°C pendant 35 minutes une solution de 0,1 g du composé de la Préparation 1.2 dans 1 ml de formamide. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de $NaHCO_3$, extrait au DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On obtient 0,042 g du composé attendu, F = 221-222°C.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,01 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,67-7,75 : m : 3H ; 8,25 : s : 1H ; 8,32 : s : 1H ; 8,47 : d : 1H : 8,55 : s : 1H.

EXEMPLE 13 : Composé N° 13

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

A une solution de 0,3 g du composé de la Préparation 1.2 dans 2 ml de NMP on ajoute 0,22 g d'acétamide et chauffe à 150°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on extrait à l'AcOEt, lava la phase organique par une solution saturée de NH_4Cl, par une solution d'HCl 1N, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (90/10 ; v/v). On obtient 0,11 g du composé attendu, F = 222-223°C.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 2,47 : s : 3H ; 4,01 : s : 3H ; 4,16 : s : 3H ; 7,46 : m : 2H ; 7,62-7,69 : m : 3H ; 8,25 : s : 1H ; 8,26 : s : 1H ; 8,38 : s : 1H.

EXEMPLE 14 : Composé N° 14

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

A une solution de 0,3 g du composé de la Préparation 1.2 dans 2 ml de NMP on ajoute 0,22 g d'urée et chauffe à 150°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et essore le précipité formé. On chromatographie le précipité dissout dans du MeOH sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On obtient 0,04 g du composé attendu, F = 295-297°C.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,95 : s : 3H ; 4,10 : s : 3H ; 6,62 : s : 2H ; 7,37-7,43 : m : 2H ; 7,51 : s : 2H ; 7,63 : s : 1H ; 7,75 : s : 1H ; 8,06 : s : 1H ; 8,13 : s : 1H.

EXEMPLE 15 : Composé N° 15

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 1.2 dans 2 ml de NMP on ajoute 0,39 g de 2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)acétamide et chauffe à 150°C pendant 1 heure 30 minutes. On verse le mélange réactionnel dans l'eau et essore le précipité formé. On chromatographie le précipité dissout dans un mélange AcOEt/DCM sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu dans le mélange AcOEt/cyclohexane (10/90 ; v/v) et essore le précipité. On obtient 0,035 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,02 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 4,56 : d : 2H ; 5,72 : t : 1H ; 7,47 : m : 1H ; 7,69 : m : 3H ; 8,26 : s : 1H ; 8,30 : s : 1H ; 8,49 : s : 1H.

EXEMPLE 16 : Composé N° 16

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,12 g du composé N° 15 dans 4 ml de DMF on ajoute 0,032 g de NaH à 60 % dans l'huile et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,06 ml d'iodoéthane et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NH_4Cl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange AcOEt/EP (20/80 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,07 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 1,15 : t : 3H ; 3,56 : q : 2H ; 4,02 : s : 3H ; 4,17 : s : 3H ; 4,58 : s : 2H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,67 : m : 3H ; 8,27 : s : 1H ; 8,31 : s : 1H ; 8,53 : s : 1H.

EXEMPLE 17 : Composé N° 17

Pivalate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-oxazol-2-yl]méthyle.

A une solution de 0,1 g du composé N° 15 dans 4 ml de pyridine on ajoute 0,14 ml de chlorure de pivaloyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NH_4Cl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange éther/EP et essore le précipité formé. On obtient 0,07 g du composé attendu.

RMN ^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 1,19 : s : 9H ; 4,02 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 5,24 : s : 2H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,69 : s : 3H ; 8,26 : s : 1H ; 8,56 : s : 1H.

EXEMPLE 18 : Composé N° 18

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

A) Chlorhydrate de 6-(aminoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'Exemple 5 à partir du composé de la Préparation 1.2.

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

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'Exemple 5, F = 239-240°C.

EXEMPLE 19 : Composé N° 19

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

A) N-[2-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-oxoéthyl]-2-éthoxyacétamide.

On laisse 16 heures sous agitation à TA un mélange de 0,25 g du composé de l'étape A de l'Exemple 18, 0,058 ml d'acide éthoxyacétique, 0,318 g de PyBOP et 0,29 ml de DIPEA dans 3 ml de DCM. On ajoute une solution saturée de NH_4Cl, extrait au DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,268 g du composé attendu.

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

On laisse 20 heures sous agitation à TA une solution de 0,268 g du composé de l'étape précédente dans 0,5 ml d'H_2SO_4 concentré. On ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (50/50 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 0,04 g du composé attendu, F = 179-180°C.

EXEMPLE 20 : Composé N° 20

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

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

A une solution de 0,7 g du composé de la Préparation 1.2 dans 11 ml d'EtOH et 2 ml d'eau on ajoute 0,19 g de KCN et chauffe à reflux pendant 4 heures. On essore le précipité formé, le dissout dans un mélange MeOH/AcOEt et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (75/25 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 0,2 g du composé attendu.

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

A une solution de 0,2 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml d'EtOH on ajoute 0,2 ml d'hydrazine monohydrate et chauffe à reflux pendant 16 heures. On chromatographie le mélange réactionnel sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH/NH_3 (90/10/0,2 ; v/v/v). On obtient 0,05 g du composé attendu, F = 284-286°C.

EXEMPLE 21 : Composé N° 21

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

A une solution de 0,25 g du composé de la Préparation 1.3 dans 12 ml de MeOH on ajoute 0,053 g de thiourée et chauffe à reflux pendant 16 heures. On essore le précipité formé, le lave avec une solution saturée de K_2CO_3, au MeOH, avec un mélange AcOEt/EP (50/50 ; v/v). On obtient 0,18 g du composé attendu, F = 272-273°C.

EXEMPLE 22 : Composé N° 22

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

A une solution de 0,25 g du composé de la Préparation 1.4 dans 10 ml de NMP on ajoute 0,37 g de Cu_2O puis dégaze le mélange réactionnel pendant 10 minutes. On ajoute ensuite 0,055 g d'acétate de palladium (II), 0,2 g de 1,3-bis(diphénylphosphino) propane et 1 g de 2-(tributylstannyl)-1,3-thiazole puis chauffe à 100°C pendant 16 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution d'AcOH à 30 %, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu dans l'AcOEt et essore le précipité formé. On obtient 0,06 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,71 : s : 3H ; 7,46-7,88 : m : 7H ; 8,37 : s : 1H ; 8,50 : s : 1H ; 12,37 : s : 1H.

EXEMPLE 23 : Composé N° 23

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

A une suspension de 0,35 g de NaH à 60 % dans l'huile dans 10 ml de DMF on ajoute 0,25 g du composé N° 22 et laisse sous agitation à TA jusqu'à arrêt du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 0,07 ml d'iodure de méthyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu dans un mélange AcOEt/cyclohexane (25/75 ; v/v), essore le précipité formé et le lave à l'EP.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,04 : s : 3H ; 4,20 : s : 3H ; 7,43-7,51 : m : 2H ; 7,69-7,75 : m : 3H ; 7,88-7,94 : m : 2H ; 8,41 : s : 1H ; 8,51 : s : 1H.

EXEMPLE 24 : Composé N° 24

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

On refroidit à -15°C 10 ml d'H_2SO_4 concentré, ajoute 0,6 g du composé de la Préparation 1.5 et 0,092 ml d'alcool propargylique et laisse 3 heures sous agitation à 0°C puis une nuit à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/H_2O, ajoute Na_2CO_3 jusqu'à pH = 7, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH (99/1 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans le mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 0,015 g du composé attendu, F = 258-261°C.

EXEMPLE 25 : Composé N° 25

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

Dans un tube scellé, on chauffe à 80°C pendant une nuit un mélange de 0,2 g du composé de la Préparation 1.6 et 3 ml de chloroacétone. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de $NaHCO_3$, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis avec le mélange propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). On obtient 0,175 g du composé attendu, F = 255-257°C.

EXEMPLE 26 : Composé N° 26

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

On chauffe à reflux pendant une nuit un mélange de 0,2 g du composé de la Préparation 1.6 et 0,04 ml de bromoacétonitrile dans 5 ml d'acétonitrile. Après refroidissement à TA, on ajoute du MeOH et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (90/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange EP/MeOH/éther et essore le précipité formé. On obtient 0,06 g du composé attendu, F > 300°C (déc.).

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 4,02 : s : 3H ; 4,18 : s : 3H ; 5,39 : s : 2H ; 5,87 : s : 1H ; 7,43-7,50 : m : 2H ; 7,60-7,70 : m : 3H ; 8,35-8,39 : m : 2H.

EXEMPLE 27 : Composé N° 27

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

A une suspension de 0,2 g du composé de la Préparation 1.6 dans 6 ml de 1,4-dioxane on ajoute 0,073 g de 1,3-dichloroacétone et chauffe à reflux pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide, reprend le résidu dans l'eau, puis avec un mélange éther/MeOH (50/50 ; v/v), à l'éther et essore le précipité formé. On chromatographie le précipité sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther et essore. On obtient 0,145 g du composé attendu, F = 277-281°C (déc.).

EXEMPLE 28 : Composé N° 28

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

A) 6-[4-(Azidométhyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,4 g du composé N° 27 dans 15 ml de DMSO on ajoute 0,16 g de NaN_3 et chauffe à 50°C pendant une nuit. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans un mélange AcOEt/MeOH et concentre les solvants sous vide. On triture le résidu dans un mélange éther/MeOH et essore le précipité formé. On obtient 0,33 g du composé attendu.

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

On hydrogène pendant 24 heures, à TA et sous 4 bars de pression, un mélange de 0,33 g du composé de l'étape précédente et 0,033 g de Pd/C à 10 % dans 10 ml de MeOH et 40 ml d'acide acétique. On filtre le catalyseur, lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par une solution saturée de K_2CO_3, extrait à

l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/triéthylamine (95/5/1 ; v/v/v). On triture le produit obtenu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,12 g du composé attendu, F = 261-266°C.

EXEMPLE 29 : Composé N° 29

3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-[4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,1 g du composé N° 27 dans 3 ml de DMF on ajoute 0,068 g de K_2CO_3 et 0,021 ml de pyrrolidine et chauffe à 80°C pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution d'HCl 1N, lave la phase aqueuse acide à l'AcOEt, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH 2N, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On triture le résidu dans l'eau, essore le précipité formé, le reprend dans du MeOH et concentre le solvant sous vide. On dissout le résidu dans un mélange MeOH/pyridine et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/MeOH/NH_4OH 28 % (89/10/1 ; v/v/v). On triture le produit obtenu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,03 g du composé attendu, F = 222-226°C.

EXEMPLE 30 : Composé N° 31

[2-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-thiazol-4-yl]acétate de méthyle.

A une suspension de 0,16 g du composé de la Préparation 1.6 dans 6 ml de 1,4-dioxane on ajoute 0,07 g de 4-chloro-3-oxobutanoate de méthyle et chauffe à reflux pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on concentre le mélange réactionnel sous vide, triture le résidu à l'eau, puis avec un mélange EP/propan-2-ol (50/50 ; v/v), puis avec un mélange éther/MeOH (50/50 ; v/v), puis à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,145 g du composé attendu, F = 198-201°C.

EXEMPLE 31 : Composé N° 32

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

A une solution de 0,345 g du composé N° 31 dans 10 ml de MeOH et 3,5 ml d'eau on ajoute 0,168 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et chauffe à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution de NaOH 2N, lave la phase aqueuse à l'AcOEt, acidifie par ajout d'une solution d'HCl 6N, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le

mélange AcOEt/MeOH/AcOH (94,5/5/0,5 ; v/v/v) puis (89/10/1 ; v/v/v). On obtient 0,09 g du composé attendu, F = 234-239°C.

EXEMPLE 32 : Composé N° 33

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

A une solution de 0,145 g du composé de la Préparation 1.7 dans 4 ml de MeOH on ajoute 0,073 g de 1-[(isocyanométhyl)sulfonyl]-4-méthylbenzène et 0,062 g de K_2CO_3 puis chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu dans l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On chromatographie le précipité sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (80/20 ; v/v) puis à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu dans un mélange MeOH/DCM, essore le précipité formé et le lave au MeOH. On obtient 0,048 g du composé attendu, F = 170-174°C.

EXEMPLE 33 : Composé N° 34

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

A une solution de 0,15 g du composé de la Préparation 1.8 dans 5 ml de MeOH, on ajoute 0,044 ml d'hydrazine monohydrate puis 0,029 ml d'acide acétique et chauffe à reflux pendant une nuit. On concentre le mélange réactionnel sous vide, dissout le résidu dans un mélange DCM/AcOEt et chromatographie sur gel de silice en éluant à l'AcOEt, par le mélange AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v) puis par le mélange AcOEt/MeOH/triéthylamine (90/10/2 ; v/v/v). On triture le produit obtenu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,05 g du composé attendu, F = 240-245°C.

EXEMPLE 34 : Composé N° 35

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

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-isoxazol-5-yl-1-méthyl-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy] méthyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution de 0,236 g du composé de la Préparation 1.9 et 0,043 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 3 ml de MeOH. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'EP, essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 0,147 g du composé attendu.

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

On chauffe à 100°C pendant 3 jours un mélange de 0,147 g du composé de l'étape précédente, 10 ml de HCl 3M et 5 ml de THF. Après refroidissement à TA, on

alcalinise par ajout d'une solution de NaOH 1N, extrait à l'AcOEt, et concentre la phase organique sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (50/50 ; v/v), à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans le MeOH, essore le précipité formé et le lave du MeOH et à l'éther. On obtient 0,053 g du composé attendu, F = 320-323°C.

EXEMPLE 35 : Composé N° 36

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

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-9-[[2-(triméthylsilyl) éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido [2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à reflux pendant 24 heures une solution de 0,208 g du composé de la Préparation 1.9 et 0,068 ml d'hydrazine monohydrate dans 4 ml de MeOH. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'EP, essore le précipité formé, le lave à l'EP et le sèche. On obtient 0,149 g du composé attendu.

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

On chauffe à 100°C pendant 2 jours un mélange de 0,098 g du composé de l'étape précédente, 6,7 ml de HCl 3M et 3,3 ml de THF. Après refroidissement à TA, on alcalinise par ajout d'une solution de NaOH 1N, extrait à l'AcOEt et concentre la phase organique sous vide. On reprend le résidu au MeOH, essore le précipité formé, le lave au MeOH puis à l'éther. On obtient 0,02 g du composé attendu, F = 246-250°C.

EXEMPLE 36 : Composé N° 37

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

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido [2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,099 g du composé de l'étape A de l'Exemple 35 dans 2 ml de DMF on ajoute 0,011 g de NaH à 60 % dans l'huile puis 0,017 ml de iodométhane et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (60/40 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 0,111 g du composé attendu.

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

On chauffe à 100°C pendant 4 jours un mélange de 0,111 g du composé de l'étape précédente, 7,4 ml de HCl 3M et 3,7 ml de THF. Après refroidissement à TA, on alcalinise par ajout de NaOH 1N, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (80/20 ; v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 0,028 g du composé attendu.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (400 MHz) : 3,7 s : 3H ; 3,95 : s : 3H ; 6,65 : s : 1H ; 7,40-7,50 : m : 2H ; 7,55-7,70 : m : 3H ; 7,75 : d : 1H ; 8,15 : s : 1H ; 8,25 : s : 1H ; 10,70 : se :1H.

EXEMPLE 37 : Composé N° 38

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

A) 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-méthyl-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-2*H*-pyrido [2,3-b]indol-2-one.

On chauffe à reflux pendant une nuit une solution de 0,15 g du composé de la Préparation 1.9 et 0,118 g d'oxalate d'éthylhydrazine dans 5 ml de MeOH. Après refroidissement à TA, on ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$, extrait au DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,158 g du composé attendu.

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

On chauffe à 100°C pendant 3 jours un mélange de 0,158 g du composé de l'étape précédente, 10 ml de HCl 3M et 5 ml de THF. Après refroidissement à TA, on alcalinise par ajout de NaOH 1N, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (80/20 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans du MeOH et laisse une nuit en cristallisation. On essore le produit cristallisé formé, le lave au MeOH puis à l'éther. On obtient 0,045 g du composé attendu, F = 255-258°C.

EXEMPLE 38 : Composé N° 39

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

On laisse 48 heures sous agitation à TA un mélange de 0,221 g du composé de la Préparation 1.10, 0,042 ml d'acide acétique et 0,051 g de chlorhydrate

d'hydroxylamine dans 3 ml de MeOH. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution de $NaHCO_3$, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On triture le produit obtenu dans un mélange MeOH/DCM/AcOEt et essore le précipité formé, F = 241-242°C.

EXEMPLE 39 : Composé N° 40

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

On laisse 48 heures sous agitation à TA un mélange de 0,114 g du composé de la Préparation 1.10, 0,021 ml d'acide acétique et 0,018 ml d'hydrazine monohydrate dans 1 ml de MeOH. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de $NaHCO_3$, à l'eau par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On triture le produit obtenu dans du MeOH et essore le précipité formé. On obtient 0,027 g du composé attendu, F = 281-282°C.

EXEMPLE 40 : Composé N° 41

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

A une solution de 0,23 g du composé N° 40 dans 8 ml de DMF, on ajoute 0,033 g de NaH à 60 % dans l'huile et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,051 ml de iodométhane et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu dans du MeOH, essore le précipité formé et le lave au MeOH puis à l'éther. On obtient 0,103 g du composé attendu.

RMN ^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 3,88 : s : 3H ; 4,01 : s : 3H ; 4,19 : s : 3H ; 6,68 : d : 1H ; 7,46 : m : 2H ; 7,61 : m : 1H ; 7,71 : m : 3H ; 8,28 : s : 2H.

EXEMPLE 41 : Composé N° 42

3-(2,4-Dichlorophényl)-6-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one.

A une solution de 0,23 g du composé N° 40 dans 8 ml de DMF on ajoute 0,033 g de NaH à 60 % dans l'huile et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,065 ml d'iodoéthane et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant

à l'AcOEt. On reprend le produit obtenu dans du MeOH, essore le précipité formé et le lave au MeOH puis à l'éther.

RMN^{1}H : DMSO-d_6 (300 MHz) : δ (ppm) : 1,41 : t : 3H ; 4,02 : s : 3H ; 4,16 : m : 5H ; 6,68 : d : 1H ; 7,46 : m : 2H ; 7,61 : d : 1H ; 7,68 : d : 1H ; 7,76 : m : 2H ; 8,29 : d : 2H.

EXEMPLE 42 : Composé N° 43

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

On chauffe à 170°C pendant une nuit un mélange de 0,2 g du composé de la Préparation 1.11, 0,047 g de 1,3-dioxol-2-one et 1 g d'H_3PO_4. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau et de l'AcOEt et laisse 10 minutes sous agitation. Après décantation, on sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On obtient 0,062 g du composé attendu, F = 232-233°C.

EXEMPLE 43 : Composé N°44

5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.

A) Acide 5-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 0,364 g du composé de la Préparation 1.12 dans 10 ml d'EtOH on ajoute 0,04 ml d'hydrazine monohydrate puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt, puis par le gradient du mélange AcOEt/MeOH/triéthylamine (45/45/10 ; v/v/v). On obtient 0,27 g du composé attendu que l'on utilise tel quel.

B) 5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 0,27 g du composé de l'étape précédente dans 5 ml de MeOH on ajoute 0,1 ml d'H_2SO_4 et chauffe à reflux pendant 12 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu dans un mélange pyridine/MeOH, triture, essore l'insoluble et le lave au MeOH. On chromatographie le filtrat sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On obtient 0,068 g du composé attendu, F = 290-292°C.

EXEMPLE 44 : Composé N° 45

5-[3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b] indol-6-yl]isoxazole-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 0,364 g du composé de la Préparation 1.12 dans 5 ml de MeOH on ajoute 0,156 g de chlorhydrate d'hydroxylamine puis chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On reprend le résidu au MeOH, essore le précipité formé et le lave au MeOH puis à l'éther. On obtient 0,037 g du composé attendu, F = 280-281°C.

EXEMPLE 45 : Composé N° 46

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

A une suspension de 0,3 g du composé de la Préparation 1.13 dans 7 ml de MeOH on ajoute 0,09 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et laisse 48 heures sous agitation à TA. On essore le précipité formé et le lave par un mélange cyclohexane/AcOEt (75/25 ; v/v). On obtient 0,25 g du composé attendu, F = 233-234°C.

EXEMPLE 46 : Composé N° 47

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

On laisse une nuit sous agitation à TA une solution de 0,12 g du composé de la Préparation 1.14 et 0,109 g d'hydrazine monohydrate dans 3 ml de MeOH. On dissout le mélange réactionnel par ajout de DCM et de MeOH et chromatographie sur gel de silice en éluant à l'AcOEt puis par le mélange AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,09 g du composé attendu, F = 309-310°C.

EXEMPLE 47 : Composé N° 48

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

On chauffe au micro-ondes à 190°C pendant 30 minutes un mélange de 0,178 g du composé de la Préparation 1.15, 0,410 g de NaN_3 et 0,337 g de NH_4Cl dans 5 ml de DMF. On ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt / cyclohexane (70/30;v/v). On reprend le produit obtenu dans un mélange DCM/MeOH et essore le précipité formé. On obtient 0,031 g du composé attendu, F = 274-275°C.

EXEMPLE 48 : Composé N° 49

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

A une solution de 0,6 g du composé de la Préparation 1.16 dans 6 ml de $POCl_3$ on ajoute 0,15 g d'hydrazine carbothioamide puis chauffe à reflux pendant 3 heures.

On refroidit le mélange réactionnel, ajoute goutte à goutte de l'eau jusqu'à formation d'un précipité puis chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on alcalinise le mélange par ajout de NaOH 1 N , essore le précipité, le reprend dans un mélange DCM / MeOH et chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt / MeOH / NH_4OH (95/ 5/ 0,5;v/v/v). On obtient 0,065 g du composé attendu, F = 321-323°C.

EXEMPLE 49 : Composé N° 50

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

On chauffe à 120°C pendant 4 heures un mélange de 0,21 g du composé de la Préparation 1.17, 0,017 g d'acétate de mercure et 5,5 ml d'acide acétique. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution saturée de K_2CO_3 , extrait au DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt, puis par le mélange AcOEt / MeOH (99/1 ; v/v). On triture le produit obtenu dans du MeOH et essore le précipité formé. On obtient 0,076 g du composé attendu, F = 289-292°C.

EXEMPLE 50: Composé N°30: le composé 30 du tableau est préparé comme indiqué pour l'exemple 29

EXEMPLE 51 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A: 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 36 ci-dessus à partir de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9- dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one décrit ex 39 et de 2-(2-Bromo-ethoxy)-tetrahydro-pyrane (Collect. Czech. Chem. Commun.; EN; 69; 10; 2004; 1843 – 1876).

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 1.30 - 1.51 (m, 4H); 1.51 - 1.75 (m, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.78 (m, 1H) ; 3.95 - 4.10 (m, 4H) ; 4.15 (s, 3H); 4.20 (s, 1H); 4.32 (m, 2H) ; 4.56 (m, 1H); 7.40 - 7.50 (m, 3H); 7.57 - 7.65 (d, J = 8.63, 1H) ; 7.70 (d, J = 1.69, 1H) ; 7.75 - 7.85 (m, 2H) ; 8.29 (m, 2H).

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Chauffer à 45°C pendant 16h une solution contenant 311 mg (0.56mmol) de composé A 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one , 2.7 mL d'acide acétique, 1.3 mL de THF et 0.7 mL de H2O. Laisser refroidir le milieu réactionnel, adsorber sur

silice et purifier par flash chromatographie éluée avec AcOEt/cyclohexane 20% puis AcOEt 100%, et enfin AcOEt/MeOH 5%. Reprendre le résidu dans MeOH, filtrer puis laver avec MeOH.

Obtention de 147 mg de poudre blanche.

Tf° : 239-240°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 3.80 (d, J = 5.08, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.19 (m, 5H); 4.95 (m, 1H); 6.70 (d, J = 2.16, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.62 (d, J = 8.64, 1H); 7.70 (d, J = 1.62, 1H); 7.71 - 7.81 (m, 2H); 8.30 (s, 2H).

EXEMPLE 52 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-ethyl-4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 37 ci-dessus à partir de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-2-methyl-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one de la préparation 1.13 ci-dessus et d'oxalate d'éthyl hydrazine

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 1,20 (t, J=7,1, 3H) , 1,94 (s, 3H) ; 3,97-7,04 (m, 5H) ; 4,20 (s, 3H) ; 7,25 (d, J=8,4, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,42-7,49 (m, 2H) ; 7,69 (s, 1H) ; 7,74 (d, J=8,4, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,32 (s, 1H).

EXEMPLE 53 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9- dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 40 ci-dessus à partie de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-2-methyl-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one de la prép. 1.13 ci-dessus et d'hydrate d'hydrazine

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 2,23 (s, 3H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,18 (s, 3H) ; 7,43-7,57 (m, 4H) ; 7,67-7,70 (m, 2H) ; 8,09 (s, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 12 67 (s, 1H).

EXEMPLE 54 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 44 ci-dessus à partir de 1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-butane-1,3-dione de la prep. 1.14 et de chlorhydrate d'hydroxylamine

T°f : 288-289°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 2.29 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.20 (s, 3H) ; 6.80 (s, 1H) ; 7.40 - 7.51 (m, 2H) ; 7.70 (d, J = 1.93, 1H) ; 7.75 (d, J = 1.69, 2H) ; 8.34 (s, 1H) ; 8.42 (s, 1H).

EXEMPLE 55 : 6-(5-Amino-isoxazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Agiter à 50°C pendant 24h puis à température ambiente pendant 18h une solution contenant 300 mg (0.707 mmol) de composé 3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-

dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-3-oxo-propionitrile de l'exemple 20A , 238 mg (2.9 mmol) de sodium acetate et 152 mg (2.2 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 4 mL de CH2Cl2 et 4 mL de MeOH. Concentrer le milieu réactionnel en l'adsorbant sur silice, purifier par colonne de silice éluée avec AcoEt/cyclohexane 20% puis AcOEt 100%.

Obtention de 67 mg de poudre beige.

Tf° : 234-235°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 5.44 (s, 1H); 6.74 (s, 2H); 7.40 - 7.50 (m, 2H); 7.68 (m, 3H); 8.27 (s, 1H); 8.31 (s, 1H).

EXEMPLE 56 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-ethoxymethyl-oxazol-5-yl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : N-{2-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-oxo-ethyl}-2-ethoxy-acetamide

Dissoudre 756 mg (1.73 mmol) de composé Chlorhydrate de 6-(aminoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one de l'exemple 5A ci-dessus, 180 µL (1.90 mmol) d' acide éthoxyacétique, 991 mg (1.90 mmol) de PyBOP et 905 µL (5.2 mmol) de diisopropylethylamine dans 9 mL de CH2Cl2. Agiter à température ambiante pendant 16h. Ajouter une solution saturée de NH4Cl puis extraire avec CH2Cl2, sécher sur MgSO4, filtrer et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec AcOEt puis avec AcOEt/MeOH 3%.

Obtention de 841 mg d'une huile marron.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 1.17 - 1.35 (m, 3H); 3.58 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.94 (s, 2H); 4.74 (d, J = 5.34, 2H); 7.40 - 7.52 (m, 2H); 7.59 (d, J = 8.54, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.90 (d, J = 8.51, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.71 (s, 1H).

B) : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-ethoxymethyl-oxazol-5-yl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Agiter à température ambiante pendant 20h une solution de composé A N-{2-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-oxo-ethyl}-2-ethoxy-acetamide (841 mg, 1.73 mmol) dans 2 mL de H2SO4. Ajouter H2O, extraire avec EtOAc et CH2Cl2, concentrer sans sécher. Adsorber sur silice et purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec AcOEt. Reprendre le résidu dans Et2O, filtrer et laver avec une minimum d' Et2O.

Obtention de 372 mg de poudre beige.

T°f :dec. 320°C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) :1.16 (t, J = 6.99, 3H); 3.52 - 3.62 (q, J = 3.72, 2H); 3.70 (s, 3H); 4.58 (s, 2H); 7.40 - 7.50 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.70 (d, J = 1.62, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 12.35 (s, 1H).

EXEMPLE 57 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus à partir de 3-(2,4-dchlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one décrit ex46 ci-dessus et de iodomethane.

Tf° : 286-287°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 2.28 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 6.47 (s, 1H); 7.40 - 7.50 (m, 2H); 7.58 (d, J = 8.61, 1H); 7.69 (m, 2H); 8.23 (d, J = 1.24, 1H); 8.27 (s, 1H).

EXEMPLE 58 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 36 ci-dessus à partir de 3-(2,4-dchlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one décrit ex46 ci-dessus de iodoethane.

Tf° : 270-272°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 1.21 - 1.40 (2t, J = 7.18, 3H); 2.20 - 2.32 (2s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.10 (q, J = 7.20, 2H); 4.15 (s, 3H) ; 6.11 - 6.46 (2s, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.60 (d, J = 8.62, 1H); 7.70 (2d, J = 1.65, 2H); 8.20 - 8.40 (m, 2H

EXEMPLE 59 : 5-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]—1-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

A) composé A : 4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2,4-dioxo-butyric acid ethyl ester

Dissoudre 940 mg (6,4 mmol) de diethyl oxalate dans 5 mL de THF anhydre. Ajouter 273 mg (6,8 mmol) de NaH 60% puis agiter à température ambiante pendant 10 minutes. Ajouter une solution de 1,3 g (3,2 mmol) de composé 6-(Bromoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one. de la prép. 1.2 ci-dessus et 18 mg (0,052 mmol) de dibenzo 18 crown 6 dissous dans 20 mL de THF anhydre et quelques gouttes d'EtOH anhydre. Chauffer à 70°C sous argon pendant 3 heures. Revenir à température ambiante. Ajouter de l'AcOEt au milieu réactionnel et laver la phase organique avec une solution de HCl 1N. Evaporer à sec la phase organique, triturer dans l'eau le produit obtenu, filtrer. Reprendre dans de l'EtOH et évaporer à sec.

Obtention de 1,85 g de poudre orange.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 1,32 (t, J=7,08, 3H); 4,03 (s, 3H), 4,21 (s, 3H); 4,29-4,36 (q, J=7,07, 2H); 7,30 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,80 (d, J=8,85, 1H); 8,00-8,04 (dd, J=1,74, J=8,77, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

B) 5-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]—1-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

Dissoudre 930 mg (1,85 mmol) de composé A 4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2,4-dioxo-butyric acid ethyl ester dans 20 mL d'éthanol absolu. Ajouter 583 mg (5,56 mmol) d'éthylhydrazine oxalate et chauffer à reflux pendant une nuit. Evaporer à sec le milieu réactionnel et triturer le résidu dans une solution de K2CO3 saturée. Filtrer et laver à l'eau. Purification sur colonne de silice éluée avec de l'AcOEt.

Obtention de 510 mg de mousse blanche.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 1,28-1,33 (m, 6H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,18-4,32 (m, 7H), 6,83 (s, 1H) ; 7,39-7,50 (m, 3H) ; 7,69 (d, J=1,93, 1H) ; 7,76 (d, J=8,57, 1H); 8,07 (d, J=1,33, 1H); 8,32 (s, 1H).

EXEMPLE 60 : 3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A: 3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.2B ci-dessus avec du chlorhydrate de Methyl-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-amine (préparé selon les modes opératoires décrits dans WO 2004/041817) et du 3-Dimethylamino-2-(4-bromo-phenyl)-acrylic acid methyl ester de la prep.2.10 WO2005/108398

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 4,01 (s, 3H) ; 4,12 (s, 3H) ; 7,24 (m, 2H) ; 7,58 (m, 3H) ; 7,75 (dd, J=1,91, J=6,69, 2H) ; 7,93 (d, J=7,24, 1H) ; 8,45 (s, 1H) .

B) Composé B : 6-Acetyl-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9A ci-dessus avec le Composé A 3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-2-one du acetyl chloride

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 2,65 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,59 (d, J=8,61, 2H); 7,69-7,72 (d, J=8,71, 1H); 7,79 (d, J=8,62, 2H); 7,90 (dd, J=1,70, J=8,67, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,69 (d, J=1,51, 1H).

C) Composé C : 3-(4-bromo-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9C ci-dessus avec du composé B 6-Acetyl-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du réactif de Bredereck.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 2,96 (bs, 3H); 3,14 (bs, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,00 (d, J=12,27, 1H); 7,60 (t, J=9,11, 3H); 7,72 (d, J=12,25, 1H); 7,79 (d, J=6,71, 2H); 7,89 (dd, J=1,61, J=8,64, 1H); 8,57 (d, J=1,34, 1H); 8,59 (s, 1H).

D) 3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex36 ci-dessus avec du composé 3-(4-bromo-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de l'hydrazine monohydrate.

T°f : 347°C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 4,01 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 6,74 (m, 1H); 7,54-7,80 (m, 7H); 8,39-8,54 (m, 2H); 12,80 (s, 1H).

EXEMPLE 61 : 3-(2,4-dichloro-phenyl)-6-(2-ethyl-5-hydroxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 450 mg (0,86 mmol) de composé de l'ex 59, 5-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]—1-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester dans 10 mL d'éthanol absolu, ajouter 42 mg (1,12 mmol) de NaBH4. Chauffer à reflux pendant une nuit. Revenir à température ambiante, ajouter du CH2Cl2 et du MeOH au milieu réactionnel et adsorber sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec de l'AcOEt, puis avec un mélange AcOEt/MeOH 95 /05. Triturer l'huile obtenu dans de l'éther.

Obtention de 50 mg de poudre blanche.

T°f : 235°C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 1,27 (t, J=7,13, 3H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,05-4,13 (q, J=7,18, 2H) ; 4,20 (s, 3H) ; 4,42 (d, J=5,43, 2H); 5,03 (t, J=5,68, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,33 (dd, J=1,63, J=8,46, 1H); 7,42-750 (m, 2H); 7,69 (d, J=1,95, 1H); 7,73 (d, J=8,55, 1H); 7,98 (d, J=1,40, 1H); 8,32 (s, 1H);

EXEMPLE 62 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 150 mg (0,3 mmol) de composé 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one. ex 9 ci-dessus dans 10 mL de DMF. Rajouter 50 mg de NaH 60% (0,96 mmol) puis agiter à température ambiante pendant 30 min. Rajouter 0,05 mL (0,6 mmol) de bromure de cyclopropyl puis agiter à température ambiante pendant 3 heures. Rajouter

de l'eau, extraire à l'AcOEt. Laver avec une solution de NaCl saturée puis adsorber sur silice. Purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec de l'AcOEt. Obtention de 60 mg de poudre blanche.

T°f : 289°C

MS : 440,08

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 4,02 (s, 3H) ; 4,18 (s, 3H) ; 7,46 (m, 2H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,96 (d, J=8,6, 1H) ; 8,06 (s, 1H) ; 8,28 (s, 1H) ; 8,53 (s, 1H) ; 9,20 (s, 1H).

EXEMPLE 63 : 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.2B ci-dessus avec du chlorhydrate de Methyl-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-amine (préparé selon les modes opératoires décrits dans WO 2004/041817) et du 2-(4-fluoro-phenyl)-3-dimethylamino-acrylic acid methyl ester, Prep.2.12 WO5108398

B) Composé B : 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido [2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.1E ci-dessus avec composé A 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-et du bromoacetyl chloride.

C) Composé C : 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo- 2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

On procède comme indiqué à l'ex3 ci-dessus avec du composé B 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido [2,3-b]indol-2-one et du 2-amino-2-thioxoethyl pivalate

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.16 (s, 3H) ; 1.22 (s, 6H) ; 4.01 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H) ; 5.46 (s, 2H) ; 7.16 - 7.26 (t, J = 8.96, 2H) ; 7.63 (d, J = 8.67, 1H) ; 7.78 - 7.90 (m, 3H) ; 8.05 (s, 1H) ; 8.48 (s, 1H) ; 8.53 (d, J = 1.48, 1H).

D) : 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex3 ci-dessus avec le composé C 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo- 2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

T°f : 162-166°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.82 (s, 2H); 7.16 - 7.28 (t, J = 8.96, 2H); 7.63 (d, J = 8.64, 1H); 7.80 - 7.90 (m, 3H); 7.94 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.52 (d, J = 1.45).

EXEMPLE 64 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-oxazol-5-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 2-Benzyloxy-N-{2-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide

Dissoudre 500 mg (1.11 mmol) de Chlorhydrate de 6-(aminoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one. décrit ex 18A ci-dessus, 175 µL (1.22 mmol) de benzyloxyacetic acid, 635 mg (1.22 mmol) de PyBop et 580 µL (3.33 mmol) de diisopropylethylamine dans 6 mL de CH2Cl2. Agiter à température ambiante pendant 16h. Ajouter une solution saturée de NH4Cl puis extraire avec CH2Cl2, sécher sur MgSO4, filtrer et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec AcOEt puis avec AcOEt/MeOH 5%.

Obtention de 454 mg de cristaux jaune.

B) : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-oxazol-5-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Agiter à température ambiante pendant 20h une solution de composé A 2-Benzyloxy-N-{2-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-oxo-ethyl}-acetamide (454 mg, 0.81 mmol) dans 2 mL de H2SO4. Ajouter un mélange d'H2O et d'AcOEt, filtrer le solide vert obtenu, reprendre le filtrat et l'extraire avec EtOAc , concentrer ces phases organiques combinées avec le précipité sans sécher. Adsorber sur silice avec un minimum de pyridine et purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec AcOEt puis AcOEt/MeOH 5%. Reprendre le résidu dans MeOH, filtrer et laver avec un minimum de MeOH puis d' Et2O.

Obtention de 221mg de poudre beige.

T°f :296-297°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4.01 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.54 (bs, 2H); 5.70 (bs, 1H); 7.40 - 7.48 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.60 - 7.76 (m, 3H); 8.25 (s, 1H); 8.31 (s, 1H).

EXEMPLE 65 : 3-(2-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A: 3-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 60 ci-dessus à partir de 3-Dimethylamino-2-(2-Chloro-4-fluoro -phenyl)-acrylic acid methyl ester.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3.99 (s, 3H); 4.13 (s, 3H); 7.15 - 7.35 (m, 3H); 7.40 - 7.55 (m, 2H); 7.55 - 7.64 (d, J = 8.10, 1H) ; 7.82 - 7.90 (d, J = 7.4, 1H); 8.19 (s,1H).

B) Composé B :3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dans 300 mL de DMF et 9.6 mL de MeOH, ajouter 3.25 g (81.1 mmol) de NaH 60%. Laisser agiter 5 minutes puis ajouter 9.22 g (27.0 mmol) de composé A 3-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one. Agiter à température ambiante puis, dès la fin du dégagement gazeux, chauffer à 80°C pendant 16h. Laisser refroidir, verser le milieu réactionnel dans H2O, filtrer le précipité jaune, laver avec H2O, reprendre le résidu dans MeOH et concentrer à sec.

Obtention de 10.6 g de poudre jaune.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.81 (s, 3H) ; 4.00 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H) ; 6.95 (dd, J = 8.53 , j = 2.1, 1H) ; 7.10 (d, J = 2.57, 1H) ; 7.17 - 7.26 (m, 1H) ; 7.27 - 7.32 (m, 2H) ; 7.60 (d, J = 8.06, 1H) ; 7.87 (d, J = 6.97, 1H) ; 8.14 (s, 1H).

C) Composé C : 6-Acetyl-3-(2-chloro-4-methoxy-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 60 ci-dessus à partir de Composé B :3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et d'acetyl chloride.

D) Composé D : 3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 60 ci-dessus à partir de composé C 3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de réactif de Bredereck

E) Composé E : 3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 60 ci-dessus à partir de Composé D 3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de hydrate d'hydrazine

F) 3-(2-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A -78°C, ajouter une solution 1M de BBr3 dans le CH2Cl2 (2.19 mL, 2.19 mmol) à une solution de composé E 3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one (306 mg, 0.73 mmol) dans 3 mL

de CH2Cl2. Agiter à TA pendant 16h. Ajouter H2O, filtrer le précipité. Reprendre le solide dans MeOH/CH2Cl2 et l'adsorber sur silice. Purifier par chromatographie sur colonne éluée avec CH2Cl2/MeOH 5%. Reprendre le résidu de MeOH, filtrer et laver avec MeOH.

Obtention de 199 mg de poudre blanche.

T°f : 319-320°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.00 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 6.70 (bs, 1H); 6.75 - 6.82 (dd, J = 8.35, j = 2.42, 1H); 6.90 (d, J = 2.39, 1H); 7.20 (d, J = 8.36, 1H); 7.45 - 7.82 (m, 3H); 8.05 - 8.20 (m, 1H); 8.30 (bs, 1H); 9.88 (bs, 1H).

EXEMPLE 66 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 36 ci-dessus à partir de 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(1H-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ex39 ci-dessus et de bromomethyl methylether.

Tf° : 232-234°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.28 (s, 3H); 4.01(s, 3H); 4.16 (s, 3H); 5.40 (s, 2H); 6.81 (d, J = 2.34, 1H); 7.41 - 7.51 (m, 2H); 7.60 - 7.71 (m, 2H); 7.80 (dd, 1H); 7.94 (d, J = 2.34, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.34 (d, 1H).

EXEMPLE 67 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 10 ci-dessus à partir de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one ex 51 et de iodomethane.

Tf° : 206-208°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.25 (s, 3H); 3.70 - 3.79 (t, J = 5.31, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.24 - 4.32 (t, J = 5.26, 2H); 6.68 (d, J = 2.25, 1H); 7.40 - 7.50 (m, 2H); 7.59 - 7.64 (d, J = 8.62, 1H); 7.69 (d, J = 1.65, 1H); 7.73 - 7.81 (m, 2H); 8.29 (d, J = 2.56, 2H).

EXEMPLE 68 : 3-(4-bromo-phenyl)-6-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de l'ex60C 3-(4-bromo-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indole-2-one. et de l'éthyl hydrazine oxalate.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz) : 1,29 (t, J=7,20, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (m, 5H); 6,36 (s, 1H); 7,35 (dd, J=1,71, J=8,47, 1H); 7,50 (d, J=1,86, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,78 (m, 3H); 8,07 (d, J=1,53, 1H); 8,57 (s, 1H).

T°f: 200-203°C

EXEMPLE 69 : 6-(2-Ethoxymethyl-thiazol-4-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 10 ci-dessus à partir de 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one, composéde l' Ex 63 et de iodoethane .

T°f : 86°C - 90°C

MS : 448.15

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.21 (t, J = 6.98, 3H); 3.60 - 3.70 (q, J = 7.0, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.82 (s, 2H); 7.18 - 7.28 (t, J = 8.96, 2H); 7.64 (d, J = 8.62, 1H); 7.80 - 7.92 (m, 3H); 8.00 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.52 (d, J = 1.33, 1H).

EXEMPLE 70 : 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

Dissoudre 200 mg (0.48 mmol) de composé 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one ex63 dans 3 mL de pyridine. Rajouter 294 µL (2.38 mmol) de pivaloylchloride puis agiter à température ambiante pendant 2 heures. Rajouter H2O, extraire à l'AcOEt, laver la phase organique avec une solution saturée de NH4Cl, puis la sécher sur MgSO4, filtrer et concentrer. Purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec de l'AcOEt. Obtention de 209 mg de poudre jaune.

T°f : 90°C - 92°C

MS : 504.19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.23 (s, 9H); 4.02 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 5.47 (s, 2H); 7.18 - 7.29 (t, J = 8.95, 2H); 7.65 (d, J = 8.67, 1H); 7.80 - 7.92 (m, 3H); 8.05 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.53 (d, J = 1.41, 1H).

EXEMPLE 71 : 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-thiazol-4-yl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 62 ci-dessus avec le composé de l' Ex 63, 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

T°f : 280°C - 282°C

MS : 390.13

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.02 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 7.15 - 7.30 (t, J = 8.72, 2H); 7.66 (d, J = 8.53, 1H); 7.76 - 7.89 (q, J = 5.95, 2H); 7.94 (d, J = 8.33, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 9.21 (s, 1H).

EXEMPLE 72 : 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 6-Acetyl-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à la préparation. 1.9B ci-dessus à partir de 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one de l'Ex 63A ci-dessus et de chlorure d'acétyle

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 2,64 (s, 3H) ; 4,01 (s, 3H) ; 4,16 (s, 3H) ; 7,24 (t, J=8,9, 2H) ; 7,67 (d ; J=8,7, 1H) ; 7,80-7,89 (m, 3H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,66 (s, 1H).

B) composé B : 6-(3-Dimethylamino-acryloyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à la préparation 1.9C ci-dessus à partir de composé A, 6-Acetyl-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 2.95 (s, 3H) ; 3,14 (s, 3H) ; 4,01 (s, 3H) ; 4,15 (s, 3H) ; 6,00 (d, J=12,3, 1H) ; 7 ;23 (t, J=8,9, 2H) ; 7,59 (d, J=8,7, 1H) ; 7,72 (d, J=12,3, 1H) ; 7,80-7,95 (m, 3H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

C) 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 40 ci-dessus à partir de composé B 6-(3-Dimethylamino-acryloyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et d'hydrate d'hydrazine

PF 318°

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz) : 4,02 (s, 3H) ; 4,14 (s, 3H) ; 6,75 (s, 1H) ; 7,23 (m, 2H) ; 7,61-7,83 (m, 5H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 8,80 (s, 1H).

EXEMPLE 73 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus à partir de de composé 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(1H-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one ex 39 ci-dessus et de chloroethyl morpholine

RMN 1H CHCl3-d (300 MHz) : 2,49-2,52 (m, 4H) ; 2,87 (t, J=6,4, 2H) ; 3,69-3.72 (m, 4H) ; 4,06 (s, 3H) ; 4,11 (s, 3H) ; 4,30 (t, J=6,6, 2H) ; 6,57 (s, 1H) ; 7,30 (d, J=2,0, 1H) ; 7,36 (t, J=8,2, 2H) ; 7,49-7,52 (m, 2H) ; 7,76 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,16 (d, J=1,3, 1H).

EXEMPLE 74 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 73 ci-dessus en utilisant la chloroéthylpyrrolidine.

RMN 1H CHCl3-d (300 MHz) : 1,76-1,80 (m, 4H) ; 2,54-2,58 (m, 4H) ; 3,00 (t, J=7,0, 2H) ; 4,06 (s, 3H) ; 4,10 (s, 3H) ; 4,32 (t, J=7,0, 2H) ; 6,57 (s, 1H) ; 7,30 (d, J=2,1, 1H) ; 7,36 (t, J=8,2, 2H) ; 7,50 (s, 2H) ; 7,76 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,16 (d, J=1,3, 1H).

EXEMPLE 75 : 6-(4-Aminomethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(4-chloromethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 3,3 g (7.7 mmol) de 3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbothioic acid amide [préparé selon la preparation 1.6 ci-dessus (RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.03 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 7.60 (m, 3H); 7.77 (m, 2H); 7.90 (d, J=1.8, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 9.42 (s, 1H), 9.75 (s, 1H))], dans 40 mL de dioxane.

Ajouter 1.2 g (9.3 mmol) de dichloroacétone. Chauffer à reflux pendant une nuit. Revenir à température ambiante. Ajouter du méthanol et de l'AcOEt au milieu réactionnel et adsorber sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec un mélange CH2Cl2/MeOH 99/01.

Obtention de 2.5 g de poudre jaune.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.03 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.89 (s, 2H); 7.58 (d, J=8.4, 2H); 7.80 (m, 5H), 8.58 (d, J=1.5, 1H); 8.71 (s, 1H).

B) Composé B : 6-(4-Azidomethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 400 mg (0.8 mmol) de composé A 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(4-chloromethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 10 mL de DMSO. Ajouter 160 mg (2.4 mmol) de NaN3. Chauffer à 45°C pendant une nuit. Revenir à température ambiante. Verser le milieu réactionnel sur de l'eau, filtrer le précipité et laver à l'eau. Reprendre dans de l'éthanol et évaporer à sec.

Obtention de 370 mg de poudre jaune.

MS: 504.96

C) : 6-(4-Aminomethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 370 mg (0.73 mmol) de composé B 6-(4-Azidomethyl-thiazol-2-yl)-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 40 mL de méthanol et 40 mL d'acide acétique glacial. Ajouter 40 mg de Pd/C. Hydrogéner sous 60psi à 25°C pendant 48 heures. Filtrer le milieu réactionnel sur célite. Laver à l'éthanol. Evaporer à sec le filtrat. Dissoudre le résidu dans un mélange

CH2Cl2/MeOH et adsorber sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec CH2Cl2/MeOH/NH4OH 97/02/01, puis avec CH2Cl2/MeOH/NH4OH 93/05/02.
Obtention de 110 mg de poudre jaune pâle.
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.94 (bs, 2H); 3.86 (s, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 7.78 (s, 1H); 7.58 (d, J=8.7, 2H); 7.70 (d, J=8.7, 1H); 7.85 (m, 3H); 8.56 (s, 1H); 8.70 (s, 1H).

EXEMPLE 76 : 3-(4-bromo-phenyl)-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
On procède comme indiqué à l'exemple 36 ci-dessus à partir de 3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one de l'ex 60 ci-dessus et de iodoéthane.
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.29/1.43 (t, m/M, J=7.2, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.18 (m, 5H); 6.34/6.71 (d, m/M, J=2.1, 1H); 7.60 (m, 3H); 7.80 (m, 4H); 8.07/8.37 (s, m/M, 1H); 8.57 (s, 1H).

EXEMPLE 77 : 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-3-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
On procède comme indiqué à l'exemple 21 ci-dessus à partir de 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one [préparé selon selon la préparation 1.1 ci-dessus à partir du composé de l'Ex 65 A ci-dessus, 3-(2-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one,] et de thiourée
Tf : 294°C-295°C
MS : 438.8
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.00 (s, 3H); 4.14 (s, 3H); 6.89 (s, 1H); 6.99 (s, 2H); 7.22 - 7.29 (td, J = 8.4, J = 2.7, 1H); 7.43 - 7.59 (m, 2H); 7.57 (d, J = 8.7, 1H); 7.73 - 7.77 (dd, J = 8.4, J = 1.5, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.27 (d, J = 1.5, 1H).

EXEMPLE 78 : 6-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
A) Composé A : {4-[3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl}-carbamic acid benzyl ester
On procède comme indiqué à l'exemple 3 ci-dessus à partir de 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(-4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one [préparé selon selon la préparation 1.1 ci-dessus à partir de 3-(-4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one, RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.97 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 4.93 (s, 2H); 7.56 (dd, J = 6.9, J = 2.1, 2H); 7.70 - 7.81 (m, 3H); 7.90 -

7.98 (m, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.71 (d, J = 1.5, 1H)] et de N-benzyloxycarbonyl glycine thioamide

Tf : 238-240°C

MS : 613.18

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.57 (d, J = 6.3, 2H); 5.11 (s, 2H); 7.20 - 7.41 (m, 5H); 7.52 - 7.68 (m, 3H); 7.75 - 7.82 (m, 2H); 7.87(d, J = 8.7, 1H) ; 7.93 (s, 1H) ; 8.28 (t, J = 6.0, 1H) ; 8.52 (s, 2H).

B) : 6-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Laisser agiter pendant une nuit à température ambiante une solution de composé A {4-[3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl}-carbamic acid benzyl ester (200 mg, 0.32 mmol) et de thioanisole (308 µL, 2.60 mmol) dans 2 mL de TFA. Ajouter H2O, extraire avec AcOEt, laver les phases organiques avec H2O, sécher sur MgSO4, filtrer et concentrer. Purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec 100% AcOEt puis avec un mélange AcOEt/MeOH 5% puis AcOEt/MeOH 5%/TEA 1%. Reprendre le résidu dans un mélange AcOEt/Et2O 1/1, filtrer et laver avec un minimum d'Et2O.

Obtention de 82 mg de poudre jaune ocre.

T°f : 195°C - 201°C

MS : 480.8

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.00 (s, 3H); 4.14 (s, 3H); 4.41 (s, 2H); 7.57 (d, J = 8.1, 2H); 7.66 (d, J = 8.7, 1H); 7.74 (d, J = 8.1, 2H); 7.80 - 7.98 (m, 3H); 8.04 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.54 (s, 1H).

EXEMPLE 79 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de la prep. 1.13B , 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one

T°F : 232°C - 235°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1.25 (t, J = 6.9, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.02 - 4.30 (m, 6H); 5.72 (s, 1H); 6.31 (s, 1H); 7.25 - 7.35 (d, J = 8.1, 1H); 7.36 - 7.50 (m, 2H); 7.60 - 7.75 (m, 2H); 7.96 (s, 1H); 8.28 (s, 1H).

EXEMPLE 80 : 3-(2,4-dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 1-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3-dione

Dissoudre 200 mg (0.5 mmol) de 6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one, préparation.1.10E dans 5 mL de THF anhydre. Ajouter une pointe de spatule de dibenzo-18-crown-6 et quelques gouttes d'EtOH anhydre. Ajouter une solution de 132 mg (1 mmol) d'éthyléthoxy acetate et 42 mg (1.05 mmol) de NaH 60% dans 5 mL de THF anhydre. Chauffer à reflux pendant 3 heures. Revenir à température ambiante et ajouter de l'AcOEt au milieu réactionnel. Laver la phase organique avec une solution d' HCl 1N. Sécher la phase organique sur Na2SO4, filtrer et évaporer à sec.

Obtention de 280 mg de poudre orange.

Rendement : quantitatif

MS: 485.13

B) 3-(2,4-dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 43 ci-dessus avec le composé A 1-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3- dione et l'hydrate d'hydrazine

T°F : 246°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.14 (t, J=1.9, 3H); 3.49 (q, J=6.9, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 4.45 (d, J=21, 2H); 6.66 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.69 (m, 3H); 8.23 (m, 2H); 13.0 (m, 1H).

EXEMPLE 81 : 3-(4-bromo-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A :4-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2,4-dioxo-butyric acid ethyl ester

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé de l' Ex60B, 6-Acetyl-3- (4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le diethyl oxalate

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.31 (t, J=7.1, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.35 (q, J=7.1, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.60 (d, J=8.6, 2H); 7.80 (d, J=8.7, 3H); 8.00 (dd, J=1.7, J=8.8, 1H); 8.72 (s, 1H); 8.86 (s, 1H).

B) Composé B: 5-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

On procède comme à l'exemple 43 ci-dessus avec le composé A , 4-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2,4-dioxo-butyric acid ethyl ester et l'hydrazine monohydrate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.30 (t, J=7.20, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.12 (s, 3H); 4.30 (q, J= 7.20, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.66 (m, 6H); 8.44 (s, 2H); 13.86 (s, 1H).

C) Composé C : 5-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido [2,3-b]indol-6-yl]-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le composé B 5-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester et l'iodométhane

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.32 (t, J=6.90, 3H); 3.99 (s, 3H); 4.12 (s, 6H); 4.32 (q, J=6.90, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.59 (m, 3H); 7.76 (d, J=8.4, 3H); 8.46 (s, 1H); 8.57 (s, 1H).

D) 3-(4-bromo-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 100 mg (0.2 mmol) de composé C : 5-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester dans 5 mL de CH2Cl2 anhydre. Chauffer à reflux puis ajouter 0.2 mL de LiBH4 1M dans THF. Chauffer à reflux pendant 20 heures en rajoutant 3 fois 0.2mL de LiBH4. Revenir à température ambiante et ajouter 1 mL de NaOH 2N. Evaporer à sec le milieu réactionnel. Ajouter de l'eau, acidifier avec HCl 1N et extraire à l'AcOEt. Evaporer à sec la phase organique. Triturer dans l'eau, filtrer, laver à l'eau. Reprendre dans du méthanol et évaporer à sec.

Obtention de 65 mg de poudre blanche.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.84 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.14 (s, 3H); 4.55 (d, J=5.1, 2H); 5.33 (t, J=5.4, 1H); 6.64 (s, 1H); 7.59 (m, 3H); 7.71 (dd, J=1.5, J=9.2, 1H); 7.81 (d, J=8.4, 2H); 8.38 (s, 1H); 8.58 (s, 1H).

EXEMPLE 82 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 5-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le 5-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester ex 43 ci-dessus et l'iodométhane.

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 81D ci-dessus avec le composé A 5-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.82 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.52 (s, 2H); 5.34 (bs, 1H); 6.62 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.71 (m, 2H); 8.28 (m, 2H).

EXEMPLE 83 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le composé de l'ex53 ci-dessus, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.24 (s, 3H) ; 3.27 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.18 (s, 3H) ; 5.34 (s, 2H) ; 7.46-7.49 (m, 2H) ; 7.62-7.74 (m, 4H) ; 8.12 (d, J=0.9, 1H) ; 8.35 (s, 1H).

Tf = 208-212 °C

EXEMPLE 84 : Chlorhydrate du 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 1-[3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3-dione

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé de l'ex 60B ci-dessus, 6-Acetyl-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indo l-2-one ex et l'éthylethoxy acetate

MS: 495.10

B) Chlorhydrate du 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 43 ci-dessus avec le composé A 1-[3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3-dione et l'hydrazine monohydrate

T°f : >340°C (dec.)

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.16 (t, J=6.9, 3H); 3.50 (q, J=6.9, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.49 (s, 2H); 6.73 (s, 1H); 7.60 (m, 3H); 7.76 (m, 3H); 8.40 (s, 1H); 8.50 (s, 1H).

EXEMPLE 85 : N-{2-[3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-4-ylmethyl}-2,2-dimethyl-propionamide

Dissoudre 70 mg (0.15 mmol) de composé de l' ex75 ci-dessus 6-(4-aminomethyl-thiazol-2-yl)-3-4-bromophenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 4 mL de pyridine anhydre. Ajouter 90 µL (0.73 mmol) de chlorure de pivaloyle. Agiter à température ambiante sous argon pendant une nuit. Evaporer à sec le milieu réactionnel, triturer dans une solution de NH4Cl saturée, filtrer et laver à l'eau. Triturer dans un mélange AcOEt/MeOH et filtrer.

Obtention de 30 mg de poudre jaune pâle.
T°f : 250-255°C
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.17 (s, 9H); 4.03 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.42 (d, J=6.0, 2H); 7.18 (s, 1H); 7.60 (d, J=8.4, 2H); 7.72 (d, J=8.1, 1H); 7.86 (m, 3H); 8.16 (m, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.71 (s, 1H).

EXEMPLE 86 3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy methyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 1-[3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butane-1,3-dione

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé de l'ex60B ci-dessus, 6-Acetyl-3-(4-bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le (tetrahydropyran-2-yloxy)-acetic acid ethyl ester
MS: 551.16

B) : 3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 43 ci-dessus avec le composé A, 1-[3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butane-1,3-dione et l'hydrazine monohydrate
T°f : 240-245°C
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.49 (m, 6H); 3.48 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.46 (m, 1H); 4.67 (m, 2H); 6.68 (d, J=6.50, 1H); 7.69 (m, 6H); 8.40 (m, 2H); 12.90 (m, 1H).

EXEMPLE 87 : 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 110 mg (0.2 mmol) de composé de l'exemple 86 ci-dessus, 3-(4-Bromo-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 6 mL de MeOH. Ajouter une pointe de spatule d'acide p-toluène sulfonique et chauffer à reflux pendant une nuit. Evaporer à sec le milieu réactionnel. Ajouter une solution de NaHCO3 saturée et extraire à l'AcOEt. Evaporer à se la phase organique. Triturer dans l'eau le produit obtenu, filtrer, laver à l'eau. Reprendre dans du méthanol et évaporer à sec.
Obtention de 80 mg de poudre beige.
T°f : 287-290°C
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.03 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.47/4.53 (s/S, 2H); 5.0/5.29 (bs/BS, 1H); 6.61 (s, 1H); 7.67 (m, 6H); 8.46 (m, 2H); 12.67/12.91 (S/s, 1H).

EXEMPLE 88 3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A :1-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butane-1,3-dione

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé de la prep. 1.10E, 6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le (tetrahydropyran-2-yloxy)-acetic acid ethyl ester.

MS: 541.19

B) 3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le Composé A , 1-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butane-1,3-dione et l'hydrazine monohydrate

T°f : 185-190°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.39 (m, 6H); 3.32 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 4.47 (bs, 1H); 4.63 (m, 2H); 6.67 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.69 (m, 3H); 8.26 (m, 2H); 12.90 (m, 1H).

EXEMPLE 89 : 3-(2,4-dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 87 ci-dessus avec le composé de l'exemple 88B, 3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

T°f : 283-289°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) 4.02 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 4.50 (m, 2H); 4.99/5.28 (s/S, 1H); 6.59 (s, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.69 (m, 3H); 8.28 (m, 2H); 12.65/12.90 (S/s, 1H).

EXEMPLE 90 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-methyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]indole-9-carbonitrile

Dissoudre 460 mg (1.09 mmol) de composé de l'ex 37 ci-dessus, 3-(2,4-Dichlorophényl)-1-méthyl-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-2H-pyrido [2,3-b]indol-2-one dans 50 mL de CH2Cl2. Ajouter 576 mg (5.43 mmol) de BrCN, 44 mg (0.36 mmol) de DMAP puis 308 µL (2.17 mmol) de triethylamine. Agiter à température ambiente pendant 18h. Ajouter H2O, extraire avec CH2Cl2, sécher sur MgSO4, filtrer, concentrer et purifier par colonne de silice éluée avec AcOEt/cyclohexane 50%.

Obtention de 128 mg de poudre blanche.

Tf : 263°C- 266°C

MS : 448.1

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.89 (s, 3H); 3.99 / 4.00 (s, M/m, 3H); 6.46 / 6.72 (s, m/M, 1H); 7.40 - 7.56 (m, 2H); 7.57 - 7.70 (m, 1H); 7.70 - 7.87 (m, 2H); 7.88 - 8.98 (d, J = 8.07, 1H); 8.19 / 8.42 (s, m/M, 2H).

EXEMPLE 91 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de l'Ex80A, 1-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3-dione et l'ethylhydrazine oxalate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.14 (t, J=6.99, 3H); 1.28 (t, J=7.2, 3H); 3.50 (q, J=6.99, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.11 (q, J=7.2, 2H); 4.2 (s, 3H); 4.40 (s, 2H); 6.30 (s, 1H); 7.35 (dd, J=1.5, J=7.5, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 8.00 (s, 1H); 8.32 (s, 1H).

T°f=163°C-167°C

EXEMPLE 92 : 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) ComposéA :1-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3-dione

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé de l'Ex72B ci-dessus, 6-Acetyl-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'éthylethoxy acetate

B) 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé A, 1-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-ethoxy-butane-1,3-dione et l'ethylhydrazine oxalate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.15 (t, J=7.02, 3H); 1.29 (t, J=7.2, 3H); 3.50 (q, J=6.99, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.13 (m, 5H); 4.41 (s, 2H); 6.32 (s, 1H); 7.23 (t, J=8.9, 2H); 7.33 (dd, J=1.5, J=8.4, 1H); 7.70 (d, J=8.7, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.07 (s, 1H); 8.52 (s, 1H).

T°f=77°C-83°C

EXEMPLE 93: 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le composé de l' ex84, 3-(4-Bromo-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido [2,3-b]indol-2-one et l'iodométhane.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.16 (t, J=6.99, 3H) ; 3.53 (q, J=6.99, 2H) ; 3.84/3.86 (S/s, 3H) ; 4.02/4.04 (S/s, 3H) ; 4.14/4.17 (S/s, 3H) ; 4.39/4.54 (s/S, 2H); 6.38/6.72 (s/S, 1H) ; 7.59 (m, 3H); 7.74 (m, 3H); 8.18/8.36 (s/S, 1H); 8.57 (s, 1H).
T°f= 220°C-225°C

EXEMPLE 94 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-dimethylaminomethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-dimethylamino-butane-1,3-dione

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé de la prep.1.10E, 6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le dimethylglycine methyl ester

MS: 484.17.

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-dimethylaminomethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 43 ci-dessus avec le composé A 1-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-dimethylamino-butane-1,3-dione et l'hydrazine monohydrate

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.18 (s, 6H) ; 3.47 (s, 2H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.17 (s, 3H) ; 6.58 (s, 1H) ; 7.46 (m, 2H) ; 7.69 (m, 3H) ; 8.29 (m, 2H) ; 12.66/12.90 (S/s, 1H).
T°f= 238°C-243°C

EXEMPLE 95 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboximidoylsulfanyl]-2-oxo-propionic acid ethyl ester

Agiter à température ambiante pendant 2h30 une solution contenant 200 mg (0.48 mmol) de composé 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbothioic acid amide de la prep.1.6 ci-dessus et 91 µL (0.72 mmol) d'ethylbromopyruvate dans 3 mL de DMF. Ajouter 5 mL de H2O, filtrer le précipité formé, laver avec H2O puis avec un minimum d'Et2O (poudre hygroscopique devenue pâteuse). Reprendre le résidu pâteux dans CH2Cl2 et MeOH et concentrer à sec. L'utiliser tel quel pour l'étape B.

MS : 529.98

B) Composé B : 2-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester

Ajouter 3 mL de H2SO4 au composé A, 3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboximidoylsulfanyl]-2-oxo-propionic

acid ethyl ester obtenu précédemment et agiter à température ambiante pendant 16h. Ajouter 15 mL d'H2O et 5 mL de NaOH 1M. Extraire avec EtOAC et concentrer sans sécher sur MgSO4.

Obtention de 218 mg de poudre jaune.

MS : 512.03

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.31 (t, J = 7.11, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.32 (q, J = 7.05, 2H); 7.45 (m, 2H); 7.67 (d, J = 1.8, 1H); 7.73 (d, J = 8.67, 1H); 7.90 (dd, J = 8.61, J = 1.74, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.51 (d, J = 1.53, 1H).

C) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Chauffer à reflux une solution contenant 218 mg (0.43 mmol) de composé B, 2-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido [2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester dans 8 mL de CH2Cl2. Ajouter 430 µL (0.85 mmol) de LiBH4 2M dans THF. Chauffer à reflux pendant 16h. Laisser refroidir, ajouter 10 mL de NaOH 1M et concentrer le milieu réactionnel à sec. Reprendre le résidu dans H2O, le filtrer, le laver avec H2O puis avec MeOH.

Obtention de 177 mg de poudre blanche.

T°f : 240-243°C

MS : 470.3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.99 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 5.36 (bs, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.39 - 7.47 (m, 2H); 7.65 (d, J = 1.8, 1H); 7.68 (d, J = 8.88, 1H); 7.85 (dd, J = 8.61, J = 1.59, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.44 (d, J = 1.41, 1H).

EXEMPLE 96 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

Décrit dans l'exemple 3A

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.22 (s, 9H); 3.70 (s, 3H); 5.45 (s, 2H); 7.46 (s, 2H); 7.52 (d, J = 8.43, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.85 (dd, J = 8.46, J = 1.53, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 12.24 (s, 1H).

EXEMPLE 97 : 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[9-cyano-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

On procède comme à l'exemple 90 ci-dessus avec le composé de l'Ex96, 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

T°f : 141-143 °C

MS : 565.1

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.19 (s, 9H); 3.97 (s, 3H); 5.44 (s, 2H); 7.35 - 7.55 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 8.00 (m, 1H); 8.12 (d, J = 4.50, 1H); 8.39 (d, J = 4.50, 1H); 8.57 (s, 1H).

EXEMPLE 98 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-methoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 10 ci-dessus avec le composé de l'ex 9, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodométhane

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.42 (s, 3H) ; 4.00 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H) ; 4.75 (s, 2H) ; 7.41-7.46 (m, 2H) ; 7.63-7.66 (m, 2H) ; 7.88 (dd, J=4.4, J=8.5, 1H); 7.97 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.45 (s, 1H).

Tf = 180-183 °C

EXEMPLE 99 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 0.14 g (0.32 mmol) de composé de l'ex 53, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9- dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 5 mL de pyridine. Rajouter 0.2 mL (1.6 mmol) de chlorure de pivaloyle. Agiter à température ambiante pendant 2 heures. Verser le milieu réactionnel sur de l'eau, extraire à l'AcOEt. Laver avec une solution de NaCl saturée, sécher sur Na2SO4 puis adsorber sur silice. Purifier par chromatographie sur colonne de silice éluée avec un mélange AcOEt/Cyclohexane 75/25 puis AcOEt pur.

Obtention de 100 mg de poudre blanche.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.50 (s, 9H) ; 2.28 (s, 3H) ; 4.03 (s, 3H) ; 4.20 (s, 3H) ; 4.10 (s, 2H) ; 7.42-7.50 (m, 2H) ; 7.67-7.75 (m, 3H) ; 8.22 (s, 2H) ; 8.39 (s, 1H).

Tf = 239-240 °C

EXEMPLE 100 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbonitrile

On procède comme indiqué à la preparation 1.2B ci-dessus avec du chlorhydrate de 1-Méthyl-2-(méthylamino)-1H-indole-5-carbonitrile prep1.5C ci-dessus et du 2-(4-fluoro-phenyl)-3-dimethylamino-acrylic acid methyl ester, Prep.2.12 WO5108398

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.96 (s, 3H); 4.12 (s, 3H); 7.20 (t, J = 8.94, 2H); 7.60 (dd, J = 8.52, J = 1.53, 1H); 7.75 (m, 3H); 8.39 (d, J = 1.26, 1H); 8.44 (s, 1H).

B) Composé B : 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbothioic acid amide

On procède comme indiqué à la preparation 1.6 ci-dessus avec le composé A, 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbonitrile et du O,O'-diéthyldithiophosphate

MS : 366.16

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.02 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 7.22 (t, J = 8.85, 2H); 7.61 (d, J = 8.76, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.91 (dd, J = 8.79, J = 1.32, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 9.39 (s, 1H); 9.72 (s, 1H).

C) Composé C : 3-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carboximidoylsulfanyl]-2-oxo-propionic acid ethyl ester

On procède comme indiqué dans l'ex95 ci-dessus avec le composé B, 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbothioic acid amide et l'éthylbromopyruvate

MS : 480.4

D) Composé D : 2-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester

On procède comme indiqué dans l'ex95 ci-dessus avec le composé C, 3-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2, 3-b]indole-6-carboximidoyl sulfanyl]-2-oxo-propionic acid ethyl ester obtenu précédemment

MS : 462.4

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.34 (t, J = 7.11, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.35 (q, J = 7.05, 2H); 7.23 (t, J = 8.76, 2H); 7.74 (d, J = 8.67, 1H); 7.82 - 7.93 (m, 3H); 8.52 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.65 (s, 1H).

E) 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué dans l'ex95 ci-dessus avec le composé D, 2-[3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester

T°f : 154-155°C

MS : 420.19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.02 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.64 (d, J = 5.4, 2H); 5.36 (t, J = 5.64, 1H); 7.22 (t, J = 8.91, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.69 (d, J = 8.64, 1H); 7.80 - 7.90 (m, 3H); 8.54 (d, J = 1.32, 1H); 8.62 (s, 1H).

EXEMPLE 101 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 120 mg (0.286 mmol) de composé de l'ex 100 ci-dessus, 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-

b]indol-2-one, dans 3 mL de DMF. Ajouter 17mg (0.429 mmol) de NaH 60% ainsi qu'une spatulée de dibenzo-18-crown-6. Après 5 minutes d'agitation, ajouter 27 µL (0.429 mmol) d'iodométhane. Laisser agiter 4h à température ambiante. Ajouter une solution saturée de NaHCO3, extraire avec AcOEt puis avec CH2Cl2 et concentrer à sec sans sécher. Reprendre le résidu dans MeOH, filtrer le précipité blanc, laver avec MeOH puis avec un minimum d'Et2O

Obtention de 94 mg de poudre blanche.

T°f : 222-223°C

MS : 434.11

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.37 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.54 (s, 2H); 7.22 (t, J = 8.61, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.69 (d, J = 8.61, 1H); 7.82 - 7.90 (m, 3H); 8.55 (s, 1H); 8.63 (s, 1H).

EXEMPLE 102 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué dans l'ex101 ci-dessus avec le composé de l'Ex 95 ci-dessus , 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodométhane

T°f :318-322°C

MS : 484.07

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.35 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.52 (s, 2H); 7.40 - 7.50 (m, 2H); 7.52 (s, 1H); 6.67 (d, J = 1.8, 1H); 7.71 (d, J = 8.64, 1H); 7.86 (dd, J = 8.61, J = 1.74, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.47 (d, J = 1.56, 1H).

EXEMPLE 103 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(4-ethoxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué dans l'ex101 ci-dessus avec le composé de l'Ex 95 ci-dessus , 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodoéthane

T°f :248-250°C

MS : 498.2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.17 (t, J = 6.96, 3H); 3.56 (q, J = 6.96, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.19 (s, 3H); 4.56 (s, 2H); 7.40 - 7.56 (m, 3H); 7.72 (d, J = 10.5, 2H); 7.88 (d, J = 7.71, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.49 (s, 1H).

EXEMPLE 104 (4-Chloro phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.2B ci-dessus avec du chlorhydrate de Methyl-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-amine (préparé selon les modes opératoires décrits dans WO 2004/041817) et du 3-Dimethylamino-2-(4-chloro-phenyl)-acrylic acid methyl ester de la prep.2.8 WO2005/108398

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.99 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 7.15 - 7.30 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.57 (d, J = 7.86, 1H); 7.79 (m, 2H); 7.90 (dd, J = 7.74, J = 1.05, 1H); 8.42 (s, 1H).

B) composé B : 6-Acetyl-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à a preparation 1.9B ci-dessus avec le Composé A 3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du acetyl chloride

C) composé C : (4-Chloro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9C ci-dessus avec du composé B 6-Acetyl-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du réactif de Bredereck.

D) (4-Chloro phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex 36 ci-dessus avec du composé 3-(4-chloro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de l'hydrazine monohydrate.

T°f : 340-341 °C

MS : 389.17

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.14 (s, 3H); 6.73 (s, 1H); 7.45 (d, J = 8.52, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.77 (m, 2H); 7.85 (d, J = 8.31, 2H); 8.38 (s, 1H); 8.51 (m, 1H), 12.80/13.20 (bs, M/m, 1H).

EXEMPLE 105 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(5-piperidin-1-ylmethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-piperidin-1-yl-butane-1,3-dione

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de la prep. 1.10E 6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le piperidin-1-yl-acetic acid methyl ester

MS: 524.19

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(5-piperidin-1-ylmethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 80 ci-dessus avec le composé A, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-4-piperidin-1-yl-butane-1,3-dione et l'hydrazine monohydrate

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.50 (m, 6H) ; 2.37 (bs, 4H) ; 3.50 (bs, 2H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.17 (s, 3H); 6.58 (s, 1H) ; 7.47 (m, 2H) ; 7.69 (m, 3H) ; 8.30 (m, 2H) ; 12.62/12.89 (S/s, 1H).

T°f= 228°C-235°C

EXEMPLE 106 Chlorhydrate de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le composé de l'ex 105, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(5-piperidin-1-ylmethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.78 (m, 6H) ; 2.90 (m, 2H) ; 3.42 (m, 2H) ; 4.03 (s, 3H) ; 4.19 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 6.89 (s, 1H) ; 7.47 (m, 2H) ; 7.70 (m, 3H) ; 8.20 (s, 1H) ; 8.30 (s, 1H); 10.42 (s, 1H).

T°f= 203°C-208°C

EXEMPLE 107 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 101 ci-dessus avec le composé de l' Ex82, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodoéthane

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.16 (t, J=6.99, 3H) ; 3.50 (q, J=6.99, 2H) ; 3.83 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H) ; 4.53 (s, 2H); 6.69 (s, 1H) ; 7.46 (m, 2H); 7.60 (d, J=8.64, 1H); 7.72 (m, 2H); 8.28 (s, 2H).

T°f= 137°C-142°C

EXEMPLE 108 Chlorhydrate du 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-ethyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 101 ci-dessus avec le composé de l' Ex 61 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-ethyl-5-hydroxymethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et la chloroethylpyrrolidine.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.27 (t, J=4.17, 3H) ; 1.87 (m, 4H) ; 3.02 (m, 2H) ; 3.35 (m, 2H) ; 3.50 (m, 2H) ; 3.78 (m, 4H); 4.04 (s, 3H) ; 4.13 (q, J=7.23, 2H); 4.21 (s,

3H); 4.52 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 7.35 (dd, J=1.5, J=8.5, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.73 (m, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.32 (s, 1H).

T°f= 125°C-130°C

EXEMPLE 109 : 6-(4-Aminomethyl-thiazol-2-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbothioic acid amide

On procède comme pour la prep.1.6 ci-dessus avec le 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbonitrile (RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.70 (s, 3H); 7.47 (m, 2H); 7.63 (m, 3H); 8.27 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 12.69 (s, 1H)) et le O,O'-diéthyldithiophosphate

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.70 (s, 3H) ; 7.46 (m, 3H) ; 7.69 (s, 1H) ; 7.87 (d, J=8.52, 1H) ; 8.19 (s, 1H) ; 8.46 (s, 1H); 9.38/9.69 (2s, 2H); 12.39 (s, 1H).

B) Composé B: 6-(4-Chloromethyl-thiazol-2-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme dans l'ex75 avec le Composé A : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indole-6-carbothioic acid amide et la 1,3-dichloroacétone.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.71 (s, 3H) ; 4.87 (s, 2H) ; 7.47 (m, 2H) ; 7.57 (d, J=8.4, 1H); 7.70 (m, 2H) ; 7.85 (dd, J=1.8, J=8.4, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 12.39 (s, 1H).

C) Composé C : 6-(4-Azidomethyl-thiazol-2-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme dans l'ex75 avec le Composé B : 6-(4-Chloromethyl-thiazol-2-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

MS: 481.2.

D) 6-(4-Aminomethyl-thiazol-2-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme dans l'ex75 avec le Composé C 6-(4-Azidomethyl-thiazol-2-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.70 (s, 3H) ; 3.89 (s, 2H) ; 7.37 (s, 1H) ; 7.53 (m, 3H) ; 7.68 (s, 1H) ; 7.82 (d, J=8.4, 1H) ; 8.34 (s, 1H); 8.45 (s, 1H).

T°f= 205°C-210°C

EXEMPLE 110: 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 1 (amino-acryloyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro - pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à la prep. 1.9C ci-dessus à partir de composé de l'Ex 72B, 6-Acetyl-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de réactif de Bredereck.

B) composé B : 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 40 ci-dessus à partir de composé A, 1 amino-acryloyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'hydrate d'hydrazine

C) 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 303 mg (0.81 mmol) de composé B 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 8 mL de DMF. Ajouter 50 mg (1.22 mmol) de NaH 60% ainsi qu'une spatulée de dibenzo-18-crown-6. Après 5 minutes d'agitation, ajouter 73 µL (0.89 mmol) de bromomethyl methylether. Laisser agiter 4h à température ambiante. Ajouter une solution saturée de NaHCO3, extraire avec AcOEt, sécher sur MgSO4, filtrer et concentrer à sec en adsorbant sur silice. Enrichir le mélange en isomère □ par chromatographie sur colonne de silice éluée avec AcOEt/cyclohexane 70/30 (ratio obtenu : 62/38 □□ puis par une deuxième purification par chromatographie sur colonne de silice éluée avec AcOEt/cyclohexane 60/40

Obtention de 215 mg de cristaux jaune (67/33 beta/alpha)

MS: 417.2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.29/3.30 (s, m/M, 3H); 4.01/4.02 (s, M/m, 3H); 4.14/4.17 (s, M/m, 3H); 5.42/5.43 (s, M/m, 2H); 6.54/6.83 (d, m/M, J = 1.71/ J = 2.34, 1H); 7.22 (m, 2H); 7.50 (m, 1/3H); 7.61 (m, 1H); 7.72 (d, J = 8.55, 1/3H); 7.76 - 7.90 (m, 8/3H); 7.96 (d, M, J = 2.31, 2/3H); 8.14/8.40 (m, m/M, 1H); 8.42/8.50 (s, m/M, 1H

Une deuxième chromatographie permet d'obtenir le dérivé beta pur.

EXEMPLE 111 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 110 ci-dessus à partir de composé de l'ex 105, (4-Chloro phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de bromomethyl methylether.

T°f : 245-247°C

MS : 433.25

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.30 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.14 (s, 3H); 5.42 (s, 2H); 6.83 (d, J = 1.83, 1H); 7.44 (d, J = 8.4, 2H); 7.62 (d, J = 8.52, 1H); 7.78 (d, J = 8.79, 1H); 7.87 (d, J = 8.43, 2H); 7.96 (d, J = 1.89, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.56 (s, 1H).

EXEMPLE 112 : 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-propionyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.1E ci-dessus avec composé de l' ex 63A, 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le propionyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.13 (t, J=7.2, 3H) ; 3.10 (q, J=7.2, 2H) ; 4.00 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H) ; 7.23 (t, J=8.9, 2H) ; 7.66 (d , J=8.7, 1H) ; 7.80-7.90 (m, 3H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.66 (s, 1H).

B) Composé B : 6-(-3-Dimethylamino-2-methyl-acryloyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9C ci-dessus avec composé A 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-propionyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le réactif de Bredereck.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.05 (s, 3H) ; 2.98 (s, 6H) ; 4.01 (s, 3H) ; 4.14 (s, 3H) ; 6.91 (s, 1H) ; 7.17-1.28 (m, 3H) ; 7.55 (d, J=8.4, 1H) ; 7.78-7.83 (m, 2H) ; 7.96 (s, 1H) ; 8.50 (s, 1H).

C) 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 40 ci-dessus à partir de composé B, 6-(-3-Dimethylamino-2-methyl-acryloyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'hydrate d'hydrazine

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.24 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H) ; 7.21 (t, J=8.9, 2H) ; 7.48-7.55 (m, 2H) ; 7.65 (d, J=8.6, 1H) ; 7.78-7.83 (m, 2H) ; 8.14 (s, 1H) ; 8.47 (s, 1H).

Tf = 311-312 °C

EXEMPLE 113 : 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus à partir de composé de l' ex 112, 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de bromomethylmethylether.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.00 (s, 3H) ; 4.14 (s, 3H) ; 4.49 (d, J=5.6, 2H) ; 5.35 (t, J=5.6, 1H) ; 7.41-7.49 (m, 3H) ; 7.56 (d, J=8.6, 1H) ; 7.68-7.71 (m, 2H) ; 8.19 (s, 1H) ; 8.23 (s, 1H).

Tf = 166-168 °C

EXEMPLE 114 : 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-yl methyl ester

A) Composé A : 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à la prep. 1.1 ci-dessus à partir du composé de l'Ex 104A, 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de chlorure de bromoacétyle

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.03 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 4.96 (s, 2H); 7.47 (m, 2H); 7.74(d, J=8.7, 1H); 7.84 (m, 2H); 7.94 (dd, J=1.7, J=8.7, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.75 (s, 1H).

B) 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

On procède comme pour l'ex 8 ci-dessus à partir du composé A, 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du 2-amino-2-thioxoethylpivalate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.23 (s, 9H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H); 5.47 (s, 2H); 7.45 (d, J=8.7, 2H); 7.65 (d, J=8.7, 1H); 7.87 (m, 3H); 8.05 (s, 1H); 8.54 (m, 2H).

T°f= 225°C-228°C

EXEMPLE 115 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme pour l'ex 9 ci-dessus à partir du composé de l'ex 114, 2,2-Dimethyl-propionic acid 4-[3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl ester

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.03 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H); 4.82 (d, J=4.53, 2H); 6.10 (bs, 1H); 7.44(d, J=8.7, 2H); 7.65 (d, J=8.7, 1H); 7.88 (m, 3H); 7.94 (s, 1H); 8.53 (m, 2H).

T°f= 256°C-260°C

EXEMPLE 116 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme pour l'ex 21 ci-dessus à partir du composé de l'exemple 114A 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de la thiourée.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.02 (s, 3H) ; 4.14 (s, 3H); 6.93 (s, 1H); 6.99 (bs, 2H); 7.45 (d, J=8.4, 2H); 7.57 (d, J=8.7, 1H); 7.76 (d, J=8.4, 1H); 7.85 (d, J=8.7, 2H); 8.36 (s, 1H); 8.44 (s, 1H);.

T°f= 320°C-323°C (dec.)

EXEMPLE 117 6-(5-Ethoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-butane-1,3-dione

On procède comme pour l'ex 59 ci-dessus à partir du composé de l'exemple 72A, 6-Acetyl-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de l'ethyl ethoxy acetate

MS: 435.24

B) 6-(5-Ethoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 43 ci-dessus avec le composé A, 3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-butane-1,3-dione et l'hydrazine monohydrate

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.15 (t, J=7.0, 3H) ; 3.51 (q, J=7.0, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.45 (d, J=19.4, 2H); 6.68 (s, 1H); 7.23 (t, J=8.85, 2H); 7.67 (m, 4H); 8.37 (m, 2H); 12.82/13.03 (2s, 1H).

EXEMPLE 118 : 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à la prep. 1.1 ci-dessus à partir du composé de l'Ex 72A, 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de chlorure de bromoacetyle

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.04 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 4.96 (s, 2H); 7.25 (t, J=8.7, 2H); 7.75(d, J=8.7, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.94 (dd, J=1.8, J=8.7, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.75 (s, 1H).

B) 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme pour l'ex 21 ci-dessus à partir du composé A, 6-(2-Bromo-acetyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de la thiourée.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H) ; 4.13 (s, 3H); 6.92 (s, 1H); 6.99 (bs, 2H); 7.22 (t, J=9.0, 2H); 7.55 (d, J=8.4, 1H); 7.75 (d, J=8.4, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.38 (s, 1H);.

T°f= 265°C-268°C (dec.)

EXEMPLE 119 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de la prep. 1.10F, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et la methylhydrazine

T°f : 134-136°C

MS : 437.2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.87 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.19 (s, 3H); 6.39 (d, J = 1.77, 1H); 7.48 - 7.52 (m, 4H); 7.68 - 7.80 (m, 2H); 8.06 (s, 1H); 8.31 (s, 1H).

EXEMPLE 120 : 6-(5-Ethoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le composé de l'ex 117, 6-(5-Ethoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodure de méthyle

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.16 (t, J=7.0, 3H) ; 3.52 (q, J=7.0, 2H); 3.84 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.14 (s, 3H); 4.54 (s, 2H); 6.71 (s, 1H); 7.23 (t, J=9.0, 2H); 7.56 (d, J=8.7, 1H); 7.72 (d, J=8.7, 1H); 7.85 (m, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.50 (s, 1H).

T°f= 148°C-15°C

EXEMPLE 121 : 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(2-ethoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 10 ci-dessus avec le composé de l'ex 115, 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-et l'iodoéthane.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.21 (t, J=6.9, 3H) ; 3.67 (q, J=6.9, 2H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H); 4.83 (s, 2H); 7.45 (d, J=8.7, 2H); 7.65 (d, J=8.7, 1H); 7.88 (m, 3H); 8.0 (s, 1H); 8.54 (s, 2H).

T°f= 202°C-206°

EXEMPLE 122 : Chlorhydrate de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 6-(5-Chloromethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 690 mg (1.48 mmol) de composé de l'Ex82, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 20 mL de CH2Cl2 anhydre. Ajouter 0.62 mL (4.44 mmol) de Et3N et 0.32 mL de chlorure de methane sulfonyl. Agiter à température ambiante pendant 3 jours. Adsorber le milieu réactionnel sur silice et purifier sur colonne de silice éluée avec un mélange AcOEt/cyclohexane 75/25, puis à l'AcOEt.

Obtention de 400 mg de poudre blanche.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.89 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.77 (s, 3H) ; 4.97 (s, 2H) ; 6.80 (s, 1H) ; 7.50 (m, 2H); 7.70 (m, 3H); 8.29 (s, 2H).

B) Chlorhydrate de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 100 mg (0.2 mmol) de Composé A, 6-(5-Chloromethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 5 mL de DMF anhydre. Ajouter 55 mg (0.4 mmol) de K2CO3 et 22 µL (0.25 mmol) de morpholine. Chauffer à 80°C pendant une nuit. Revenir à température ambiante et verser sur de l'eau. Extraire à l'AcOEt. Laver la phase organique avec une solution saturée en NaCl. Sécher sur Na2SO4, filtrer et évaporer à sec. Purifier sur colonne de silice éluée avec un mélange AcOEt/MeOH 95/05. Dissoudre dans de l'AcOEt le produit obtenu et ajouter 0.5 mL d'une solution saturée de HCl dans Et2O/éther de pétrole. Filtrer le précipité formé et laver à l'éther. Reprendre dans du MeOH et évaporer à sec.

Obtention de 40 mg de poudre blanche.

RMN 1H Pyridine-d6 (300 MHz) : 2.28 (t, J=4.5, 4H) ; 3.35 (s, 2H); 3.55 (t, J=4.5, 4H); 3.73 (s, 3H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.85 (s, 3H); 6.73 (s, 1H) ; 7.30 (m, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.09 (dd, J=1.6, J=8.5, 1H).

T°f: 225°C-230°C (dec.)

EXEMPLE 123 : Chlorhydrate de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[1-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 100 mg (0.2 mmol) de composé de l'Ex 122A : 6-(5-Chloromethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-

pyrido[2,3-b] indol -2-one dans 6 mL de THF anhydre et 1 mL de NMP. Ajouter 55 mg (0.4 mmol) de K2CO3 et 28 µL (0.25 mmol) de N-methylpipérazine. Chauffer à reflux pendant une nuit. Revenir à température ambiante et verser sur de l'eau. Extraire à l'AcOEt. Sécher sur Na2SO4, filtrer et évaporer à sec. Dissoudre le produit obtenu dans 5 mL d'AcOEt et ajouter 0.5 mL d'une solution saturée de HCl dans Et2O/éther de pétrole. Filtrer le précipité formé et laver à l'éther. Reprendre dans du MeOH et évaporer à sec.

Obtention de 65 mg de poudre beige.

RMN 1H Pyridine-d6 (300 MHz) : 2.55 (s, 3H) ; 2.83 (bs, 4H); 3 (bs, 4H); 3.39 (s, 2H) ; 3.74 (s, 3H) ; 3.77 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.65 (s, 1H) ; 7.29 (m, 1H); 7.50 (m, 2H); 8 (s, 1H); 8.08 (dd, J=1.5, J=8.5, 1H).

T°f: 235°C-241°C (dec.)

EXEMPLE 124 : Chlorhydrate de 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-1H-pyrazol-3-yl}-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 122 ci-dessus avec le composé de l'ex 122A : 6-(5-Chloromethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'aminoethylmorpholine.

RMN 1H Pyridine-d6 (300 MHz) : 2.38 (bs, 4H) ; 2.85 (t, J=5.9, 2H); 3.28 (t, J=5.9, 2H); 3.46 (t, J=4.5, 4H) ; 3.71 (s, 3H) ; 3.75 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 4.50 (s, 2H); 7.30 (m, 3H) ; 7.50 (m, 2H); 7.88 (s, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.50 (s, 1H).

T°f: 233°C-237°C (dec.)

EXEMPLE 125 : 6-[1-(2-Cyclopropylmethoxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 101 ci-dessus avec le composé de l'ex 51, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le (bromomethyl)cyclopropane.

T°f : 164-165°C

MS : 521.11

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 0.15 (m, 2H); 0.43 (m, 2H); 0.97 (m, 1H); 3.24 (d, J = 6.78, 2H); 3.79 (t, J = 5.43, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.29 (t, J = 5.4, 2H); 6.69 (d, J = 2.25, 1H); 7.40 - 7.51 (m, 2H); 7.61 (d, J = 8.61, 1H); 7.68 (d, J = 1.62, 1H); 7.73 (m, 2H); 8.28 (m, 2H).

EXEMPLE 126 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-{1-[2-(2-ethoxy-ethoxy)-ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 101 ci-dessus avec le composé de l'ex 51, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le 2-bromoethylethylether.

T°f : 165-170°C

MS : 539.04

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.06 (t, J = 6.99, 3H); 3.34 - 3.42 (m, 2H) ; 3.43 - 3.50 (m, 2H) ; 3.50 - 3.55 (m, 2H) ; 3.81 (t, J = 5.31, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.13 (s, 3H); 4.29 (t, J = 5.25, 2H); 6.69 (m, 1H); 7.40 - 7.51 (m, 2H); 7.60 (d, J = 8.61, 1H); 7.68 (d, J = 1.5, 1H); 7.70 - 7.80 (m, 2H); 8.27 (m, 2H).

EXEMPLE 127 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[5-(2-ethoxy-ethoxymethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 101 ci-dessus avec le composé de l'ex 82, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le 2-chloroethyl ethyl ether

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.10 (t, J=6.99, 3H); 3.45 (q, J=6.99, 2H) ; 3.53 (m, 4H) ; 4.83 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.56 (s, 2H); 6.70 (s, 1H) ; 7.47 (m, 2H); 7.61 (d, J=8.7, 1H); 7.72 (m, 2H); 8.28 (s, 2H).

T°f: 82°C-86°C

EXEMPLE 128 : Chlorhydrate du 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-{2-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-thiazol-4-yl}-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 6-(2-Chloromethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme pour l'ex122A avec le composé de l'Ex 9 , 3-(2,4-dichlorophenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H) ; 4.18 (s, 3H) ; 5.16 (s, 2H) ; 7.45 (m, 2H) ; 7.66-7.69 (m, 2H) ; 7.90 (dd, J=1.7, J=8.6, 1H) ; 8.07 (s, 1H) ; 8.28 (s, 1H) ; 8.47 (d, J=1.5, 1H).

B) Chlorhydrate du 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-{2-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-thiazol-4-yl}-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 122 ci-dessus avec le composé A : 6-(2-Chloromethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'aminoethylmorpholine.

Tf = 205-210 °C (déc.)

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.53-3.64 (m, 8H) ; 3.75-3.92 (m, 4H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.19 (s, 3H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.43-7.46 (m, 2H) ; 7.68-7.71 (m, 2H) ; 7.98 (d, J=8.9, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.62 (s, 1H) ; 10.05 (m, 1H).

EXEMPLE 129 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 10 ci-dessus avec le composé de l' ex39 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-isoxazol-5-yl-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le méthoxy éthoxymethyl chloride.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.18 (s, 3H) ; 3.37-3.40 (m, 2H) ; 3.57-3.61 (m, 2H) ; 3.98 (s, 3H) ; 4.14 (s, 3H) ; 5.44 (s, 2H) ; 6.77 (s, 1H) ; 7.40-7.43 (m, 2H) ; 7.59 (d, J=8.6, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.75 (d, J=8.5, 1H) ; 7.90 (d, J=2.2, 1H) ; 8.26 (s, 1H) ; 8.30 (s, 1H).

Tf = 162-163 °C

EXEMPLE 130 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2-morpholin-4-ylmethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 122 ci-dessus avec le composé de l' ex 128A chloromethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et la morpholine.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.54 (m, 4H) ; 3.60-3.63 (m, 4H) ; 3.88 (s, 2H) ; 4.01 (s, 3H) ; 4.17 (s, 3H) ; 7.42-7.49 (m, 2H) ; 7.63-7.68 (m, 2H) ; 7.87 (d, J=8.6, 1H) ; 7.93 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 8.44 (s, 1H).

Tf = 213-214 °C

EXEMPLE 131 : 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-propionyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9B ci-dessus avec le Composé de l'ex 104A 3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du propionyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.13 (t, J=7.2, 3H) ; 3.10 (q, J=7.2, 2H) ; 4.00 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H) ; 7.41 (d, J=8.5, 2H) ; 7.65 (d , J=8.7, 1H) ; 7.83-7.90 (m, 3H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.66 (s, 1H).

B) composé B : 6-(-3-Dimethylamino-2-methyl-acryloyl)-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9C ci-dessus avec du composé A, 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-propionyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du réactif de Bredereck.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.03 (s, 3H) ; 2.97 (s, 6H) ; 3.99 (s, 3H) ; 4.12 (s, 3H) ; 6.99 (s, 1H) ; 7.25 (dd, J=1.5, J=8.4, 1H) ; 7.40 (d, J=8.6, 2H) ; 7.54 (d, J=8.5, 1H) ; 7.80 (d, J=8.6, 2H) ; 7.95 (d, J=1.2, 1H) ; 8.54 (s, 1H).

C) 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex36 ci-dessus avec du composé B , 6-(-3-Dimethylamino-2-methyl-acryloyl)-3-(4-chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'hydrate d'hydrazine

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.25 (s, 3H) ; 4.02 (s, 3H) ; 4.15 (s, 3H) ; 7.21-7.56 (m, 4H) ; 7.65 (d, J=8.6, 1H) ; 7.83 (d, J=8.6, 2H) ; 8.15 (s, 1H) ; 8.53 (s, 1H).

Tf = 271-273 °C

EXEMPLE 132 : 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex36 ci-dessus avec le composé de l' Ex131, 3-(4-Chloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le bromomethylmethylether.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.27 (s, 3H) ; 3.29 (s, 3H) ; 4.03 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.43 (d, J=8.6, 2H) ; 7.58-7.66 (m, 2H) ; 7.76 (s, 1H) , 7.85 (d, J=8.6, 2H) ; 8.21 (s, 1H) ; 8.58 (s, 1H).

Tf = 205 - 207 °C

EXEMPLE 133 : 6-(1-Ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex36 ci-dessus avec le composé de l'ex 72, 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodoethane.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.40 (t J=7.2, 3H) ; 3.99 (s, 3H) ; 4.11-4.18 (m, 5H) ; 6.67 (d, J=2.1, 1H) ; 7.16-7.22 (m, 2H) ; 7.55 (d, J=8.6, 1H) ; 7.70-7.84 (m, 4H) ; 8.33 (s, 1H) ; 8.47 (s, 1H).

Tf = 178-182 °C

EXEMPLE 134 :3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-pyrazole-1-carboxylic acid 2-methoxy-ethyl ester

On procède comme indiqué à l'ex99 ci-dessus avec le composé de l'Ex 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le 2-methoxyethylchloroformate

T°f : 151-153°C

MS : 524.95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.31 (s, 3H); 3.70 (t, J = 4.5, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.19 (s, 3H); 4.55 (t, J = 4.2, 2H); 7.11 (d, J = 2.79, 1H); 7.40 - 7.50 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 7.87 (d, J = 8.7, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.40 (d, J = 2.76, 1H); 8.46 (s, 1H).

EXEMPLE 135 : 3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-pyrazole-1-carboxylic acid isopropylamide

Dissoudre 100 mg (0.24 mmol) de composé de l'Ex 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 4 mL de chloroforme. Rajouter 232 µL (2.36 mmol) d'isopropylisocyanate puis chauffer à reflux pendant 16 heures. Laisser refroidir puis ajouter Et2O, filtrer et laver avec un minimum d'Et2O.

Obtention de 96 mg de poudre blanche.

T°f : 251-253°C

MS : 508.044

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.25 (d, J = 6.51, 6H); 4.02 (s, 4H); 4.19 (s, 3H); 7.01 (d, J = 2.49, 1H); 7.40 - 7.55 (m, 2H); 7.60 - 7.75 (m, 2H); 7.96 (d, J = 7.83, 1H); 8.09 (d, J = 8.25, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.32 (d, J = 2.49, 1H); 8.47 (s, 1H).

EXEMPLE 136 3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-pyrazole-1-carboxylic acid 2,2-dimethyl-propyl ester

On procède comme indiqué à l'ex99 ci-dessus avec le composé de l'Ex 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le neopentylchloroformate

T°f : 170-172°C

MS : 537.19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.02 (s, 9H); 4.02 (s, 3H); 4.13 (s, 2H); 4.19 (s, 3H); 7.12 (d, J = 2.88, 1H); 7.40 - 7.51 (m, 2H); 7.65 - 7.75 (m, 2H); 7.89 (dd, J = 8.58, J = 1.59, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.42 (d, J = 2.85, 1H); 8.46 (d, J = 1.35, 1H).

EXEMPLE 137 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex99 ci-dessus avec le composé de l'Ex 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le chlorure de pivaloyle

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.52 (s, 9H) ; 4.01 (s, 3H) ; 4.17 (s, 3H) ; 7.07 (s, 1H) ; 7.42-7.45 (m, 2H) ; 7.67-7.71 (m, 2H) ; 7.87 (d, J=8.5, 1H) ; 8.30 (s, 1H) ; 8.40-8.45 (m, 2H).

Tf = 245-246 °C

EXEMPLE 138 :3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methanesulfonyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex99 ci-dessus avec le composé de l'Ex 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le methanesulfonyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.56 (s, 3H) ; 3.99 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H) ; 7.09 (s, 1H) ; 7.40-7.47 (m, 2H) ; 7.65-7.70 (m, 2H) ; 7.85 (d, J=8.5, 1H) ; 8.28 (s, 1H) ; 8.30 (d, J=2.8, 1H) ; 8.45 (s, 1H).

Tf = 267-268 °C (déc.)

EXEMPLE 139 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-4-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'exemple 21 ci-dessus à partir de composé de la prep.1.2, 6-(Bromoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et d'éthylthiooxamate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.36 (t, J = 7.11, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.20 (s, 3H) ; 4.42 (q, J = 7.11, 2H) ; 7.48 (m, 2H) ; 7.65 - 7.75 (m, 2H) ; 7.94 (dd, J = 8.61, J = 1.65, 1H) ; 8.31 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.52 (d, J = 1.44, 1H).

B) : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-4-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 131 mg (0.25 mmol) de composé A 4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester dans 5 mL de Methylmagnesium bromide 1.4 M in toluene. Agiter à température ambiante pendant 3 jours. Concentrer à sec en adsorbant sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec CH2Cl2 100% puis CH2Cl2/MeOH 3%. Reprendre le résidu dans MeOH, filtrer, laver avec MeOH.

Obtention de 54 mg de poudre beige clair.

Rendement : 42%

T°f : 268-269°C

MS : 497.95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.58 (s, 6H); 4.01 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 5.99 (s, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.88 (d, J = 8.61, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.44 (s, 1H).

EXEMPLE 140 : 6-(2-Cyclohexyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de la prep. 1.10 , 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le cyclohexylhydrazine hydrochloride.

T°f : 238-240°C

MS : 505.17

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.17 (bs, 3H); 1.58 (bs, 1H); 1.73 (bs, 2H); 1.85 (bs, 4H); 4.03 (s, 3H); 4.10 (m, 1H); 4.20 (s, 3H); 6.28 (d, J = 1.56, 1H); 7.28 (d, J = 8.43, 1H); 7.40 - 7.55 (m, 3H); 7.68 (d, J = 1.83, 1H); 7.74 (d, J = 8.52, 1H); 7.93 (s, 1H); 8.31 (s, 1H).

EXEMPLE 141 : 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.2B ci-dessus avec du chlorhydrate de Methyl-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-amine (préparé selon les modes opératoires décrits dans WO 2004/041817) et du 2-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-dimethylamino-acrylic acid methyl ester

B) Composé B : 6-Acetyl-3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à a preparation 1.9B ci-dessus avec le Composé A 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du acetyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.63 (s, 3H); 4.02 (s, 3H) ; 4.19 (s, 3H) ; 7.34 (dd, J=8.28, J = 2.19, 1H) ; 7.47 (dd , J = 10.05, J = 2.07, 1H) ; 7.55 (t, J = 8.20, 1H) ; 7.72 (d, J = 8.73, 1H) ; 7.90 (dd, J = 8.67, J = 1.68, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.63 (d, J = 1.5, 1H).

C) Composé C : 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl -1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à la preparation 1.9C ci-dessus avec du composé B 6-Acetyl-3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et du réactif de Bredereck.

MS : 437.99

D) 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex36 ci-dessus avec du composé C 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-6-(3-dimethylamino-acryloyl)-1,9-dimethyl -1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et de l'hydrazine monohydrate.

T°f : 325-326°C

MS : 406.78

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 6.72 (s, 1H); 7.34 (dd, J = 8.4, J = 1.8, 1H); 7.47 (dd, J = 9.9, J = 1.8, 1H); 7.55 (t, J = 8.4, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.77 (bs, 2H); 8.32 (s, 2H); 12.80 - 13.20 (bs, 1H).

EXEMPLE 142 : 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 110 ci-dessus à partir de composé de l'ex 141, 3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodoéthane.

T°f : 215-217°C

MS : 435.20

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.42 (t, J = 7.23, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 4.18 (m, 2H); 6.69 (d, J = 2.19, 1H); 7.33 (dd, J = 8.28, J = 1.83, 1H); 7.46 (dd, J = 10.02, J = 1.92, 1H); 7.51 - 7.65 (m, 2H); 7.76 (m, 2H); 8.30 (s, 1H); 8.36 (s, 1H).

EXEMPLE 143 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(2-methoxy-ethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 37 ci-dessus avec le composé de la prep. 1.10 , 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[3-(diméthylamino)prop-2-ènoyl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et la 2-hydroxyethylhydrazine

MS : 466.85

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(2-methoxy-ethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 101 ci-dessus avec le composé A , 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'iodomethane.

T°f : 150-154°C

MS : 481.00

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.11 (s, 3H); 3.68 (t, J = 5.52, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 4.27 (t, J = 5.61, 2H); 6.35 (d, J = 1.8, 1H); 7.38 - 7.50 (m, 3H); 7.52 (d,

J = 1.77, 1H); 7.68 (d, J = 1.83, 1H); 7.74 (d, J = 8.52, 1H); 8.02 (d, J = 1.38, 1H); 8.26 (s, 1H).

EXEMPLE 144 :

3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-ethoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 36 ci-dessus avec le composé de l'exemple 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le chloromethyl ethyl ether.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.09 (t, J=7.0, 3H); 3.52 (q, J=7.0, 2H); 4.02/4.03 (S/s, 3H); 4.17/4.20 (S/s, 3H); 5.45 (s, 2H); 6.51/6.80 (s/S, 1H); 7.45-7.78 (m, 5H); 7.94/8.10 (S/s, 1H), 8.22-8.34 (m, 2H).

T°f= 183°C-189°C

EXEMPLE 145 : 6-(1-Acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme à l'exemple 99 ci-dessus avec le composé de l'exemple 39, , 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le chlorure d'acetyle

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.72 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.19 (s, 3H); 7.15 (d, J=2.85, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.71 (m, 2H); 7.91 (d, J=8.55, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.47 (m, 2H).

T°f= 256°C-260°C (dec.)

EXEMPLE 146 : 6-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : {4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl}-carbamic acid benzyl ester

On procède comme pour l'ex 8 ci-dessus à partir du composé de la prep.1.2, 6-Bromoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le N-benzyloxycarbonylglycine thioamide

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.17 (s, 3H); 4.55 (d, J= 6.15, 2H); 5.10 (s, 2H); 7.32-7.46 (m, 7H); 7.67 (m, 2H); 7.88 (m, 2H); 8.25 (s, 2H); 8.44 (s, 1H).

B) 6-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 780 mg (1.3 mmol) de composé A {4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl}-carbamic acid benzyl ester dans 12 mL d'acide trifluoroacétique. Ajouter 8 mL (10.3

mmol) de thioanisole et agiter à température ambiante pendant 16 heures. Verser sur une solution saturée en K2CO3 et extraire à l'AcOEt. Adsorber sur silice la phase organique et purifier sur colonne de silice éluée avec de l'AcOEt puis avec AcOEt/MeOH/NH3 90/10/1.

Obtention de 100 mg de poudre jaune pâle.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.01 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.17 (s, 3H); 7.47 (m, 2H); 7.67 (m, 2H); 7.87 (m, 2H); 8.27 (s, 1H); 8.44 (s, 1H).

T°f= 176°C-180°C

EXEMPLE 147 : N-{4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazol-2-ylmethyl}-methanesulfonamide

On procède comme indiqué à l'ex99 ci-dessus avec le composé de l'ex147, 6-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le methanesulfonyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.03 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.19 (s, 3H); 4.54 (s, 2H); 7.47 (m, 2H); 7.69 (m, 2H); 7.90 (dd, J=1.8, J=8.7, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.46 (s, 1H).

T°f= 164°C-169°C

EXEMPLE 148 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-methoxymethoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex10 ci-dessus avec le composé l'ex 9, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le bromomethylmethylether.

Tf = 160-164 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.28 (s, 3H) ; 3.35 (s, 2H) ; 4.01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H) ; 4.83 (m, 2H) ; 7.43-7.46 (m, 2H) ; 7.65-7.68 (m, 2H) ; 7.88-7.91 (dd, J=1.5, 8.6, 1H) ; 7.99 (s, 1H) ; 8.28 (s, 1H) ; 8.46 (d, J=1.2, 1H).

EXEMPLE 149 : 6-(2-Cyclopropylmethoxymethyl-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex10 ci-dessus avec le composé l'ex 9, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le bromomethylcyclopropane.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 0.20-0.25 (m, 2H) ; 0.49-0.52 (m, 2H) ; 1.03-1.11 (m, 1H) ; 3.43 (d, J=6.8, 2H) ; 4.01 (s, 3H) ; 4.17 (s, 3H) ; 4.83 (s, 2H) ; 7.43-7.46 (m, 2H) ; 7.65-7.68 (m, 2H) ; 7.89 (dd, J=1.6, J=8.6, 1H) ; 7.97 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 8.46 (d, J=1.4, 1H).

EXEMPLE 150 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(2-methoxy-ethylamino)-thiazol-4-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme pour l'ex 21 ci-dessus à partir du composé de la prep. 1.2, 6-(Bromoacétyl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-et la 1-(2-methoxyethyl)-2-thiourée.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.30 (s, 3H) ; 3.53 (m, 4H) ; 4.01 (s, 3H) ; 4.16 (s, 3H) ; 6.94 (s, 1H) ; 7.46 (m, 2H) ; 7.56-7.80 (m, 4H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.32 (s, 1H)

EXEMPLE 151 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) composé A : 6-Acetyl-3-(2,4-dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 460 mg (1.19 mmol) du composé de la prep.1.9A, 6-Acétyl-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 7 mL de DMF et 2 mL d'eau. Ajouter 543 mg (1.67 mmol) de carbonate de césium et 419 mg (2.75 mmol) de sodium chlorodifluoroacetate. Chauffer à 100°C pendant 48 heures. Revenir à température ambiante. Verser le milieu réactionnel sur de l'eau, filtrer le précipité formé et laver à l'eau. Reprendre dans un mélange AcOEt/MeOH et adsorber sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec un mélange AcOEt/cyclohexane 50/50 puis avec de l'AcOEt.

Obtention de 170 mg de poudre beige.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.65 (s, 3H) ; 3.87 (s, 3H) ; 7.50 (m, 2H) ; 7.73 (d, J=2.1, 1H); 7.89 (m, 2H) ; 8.40 (t, J=59, 1H) ; 8.51 (s, 1H) ; 8.69 (s, 1H).

B) Composé B : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-((E)-3-dimethylamino -acryloyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme pour la prep. 1.10 ci-dessus à partir du composé A : 6-Acetyl-3-(2,4-dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b] indol-2-one et le réactif de Bredereck.

C) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex 37 ci-dessus avec du composé B, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'éthyl hydrazine oxalate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.29 (t, J=7.2, 3H); 3.88 (s, 3H) ; 4.17 (d, J=7.2, 2H) ;6.38 (s, 1H) ; 7.44 (m, 4H) ; 7.72 (d, J=2.1, 1H) ; 7.86 (d, J=8.1, 1H) ; 8.09 (d, J=1.5, 1H); 8.40 (t, J=60, 1H); 8.44 (s, 1H).

EXEMPLE 152 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-4-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) Composé A : 4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-2-carbaldehyde

Mettre en suspension 258 mg (0.548 mmol) de composé de l'ex 9, ~~SSR131762~~, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 10 mL de CHCl3. Ajouter 177 mg (0.82 mmol) de pyridinium chlorochromate (PCC). Agiter à température ambiante pendant 3 heures. Déposer le milieu réactionnel directement sur une colonne de silice et purifier le mélange en éluant avec 100% AcOEt.

Obtention de 163 mg de poudre jaune.

MS : 468.01

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.02 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 7.47 (m, 2H); 7.69 (s, 1H); 7.74 (d, J = 8.64, 1H); 8.00 (d, J = 8.55, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.59 (s, 2H); 10.03 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-4-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à l'ex139 ci-dessus avec du composé A, 4-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-thiazole-2-carbaldehyde et le Methylmagnesium bromide

T°f : 280-285°C

MS : 484.3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.51 (d, J = 6.45, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 4.99 (m, 1H); 6.15 (d, J = 4.89, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.67 (m, 2H); 7.87 (m, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.44 (d, J = 1.29, 1H).

EXEMPLE 153 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-fluoromethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 150 mg (0.319 mmol) de composé de l'ex 9, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-hydroxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro -pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 3 mL de CH2Cl2. A 0°C, ajouter 51 µL de (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST). Agiter à 0°C pendant 2 heures. Rajouter 100µL de DAST (présence de produit de départ) et laisser agiter à température ambiante pendant 16 heures supplémentaires. Ajouter H2O, extraire avec CH2Cl2, sécher sur MgSO4, filtrer et concentrer à sec en adsorbant sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec AcOEt/Cyclohexane 40% puis avec AcOEt/Cyclohexane 30%. Reprendre le résidu dans MeOH, filtrer le précipité, le laver avec MeOH puis avec un minimum d'Et2O.

Obtention de 50 mg de poudre jaune pâle.
T°f : 259-260°C
MS : 471.95
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.99 (s, 3H); 4.15 (s, 3H); 5.66 - 5.81 (m, 2H); 7.43 (m, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.89 (d, J = 8.58, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.47 (s, 1H).

EXEMPLE 154 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

Dissoudre 209 mg (0.49 mmol) de composé de l'ex 47, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one dans 3 mL de DMF. Rajouter 30 mg (0.74 mmol) de NaH 60% et une pointe de spatule de dibenzo-18-crown-6. Ajouter ensuite 80 µL de bromomethyl methyl ether. Agiter à température ambiante pendant 16 heures. Verser le milieu réactionnel sur de l'eau puis extraire à l'AcOEt, sécher sur MgSO4, filtrer et évaporer à sec en adsorbant sur silice. Purifier sur colonne de silice éluée avec un gradient d'AcOEt/Cyclohexane 50% puis avec AcOEt/Cyclohexane 40% et enfin AcOEt 100%. Triturer le résidu dans le MeOH pour obtenir un solide beige.
Obtention de 28 mg de poudre beige
T°f : 173-176°C
MS : 467.84
RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.28 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 5.64 (s, 2H); 7.44 (m, 2H); 7.66 (m, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (s, 1H).

EXEMPLE 155 : 3-[3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-pyrazole-1-sulfonic acid dimethylamide

On procède comme indiqué à l'ex99 ci-dessus avec le composé de l'Ex 39, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le dimethyl sulfamoyl chloride.
RMN 1H DMSO : 2.92 (s, 6H) ; 4.03 (s, 3H) ; 4.20 (s, 3H) ; 7.09 (d, J=3, 1H) ; 7.47 (m, 2H) ; 7.70 (m, 2H) ; 7.85 (dd, J=1.5, J=8.6, 1H) ; 8.31 (m, 1H) ; 8.45 (s, 1H).

EXEMPLE 156 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-thiazol-4-yl]-1 ,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 153 ci-dessus avec le composé de l'Ex 139

EXEMPLE 157 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 37 ci-dessus avec le composé de la prep 1.10 et la 2-hydroxyethylhydrazine

T°f : 204-206°C

MS : 467.3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.75 (q, J = 5.7, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.16 (m, 2H); 4.20 (s, 3H); 4.91 (t, J = 5.31, 1H); 6.35 (d, J = 1.74, 1H); 7.40 - 7.50 (m, 3H); 7.51 (d, J = 1.77, 1H); 7.69 (d, J = 1.89, 1H); 7.72 (m, 1H); 8.05 (d, J = 1.26, 1H); 8.26 (s, 1H).

EXEMPLE 158 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-{1-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 101 ci-dessus avec le composé de l'exemple 51 ci-dessus, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et la 1-(2-chloroethyl)pyrrolidine

EXEMPLE 159 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 70 ci-dessus avec le composé de l'exemple 53 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le méthoxyacétyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 2.3 (s, 3H) ; 3.42 (s, 3H) ; 4.03 (s, 3H) ; 4.20 (s, 3H) ; 4.92 (s, 2H) ; 7.43-7.50 (m, 2H) ; 7.68-7.75 (m, 3H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.30 (s, 1H) ; 8.38 (s, 1H).

EXEMPLE 160 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 70 ci-dessus avec le composé de l'exemple 39 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le methoxy acetyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.44 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 4.98 (s, 2H); 7.18 (d, J=2.7, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 7.90 (dd, J=1.5, J=8.6, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.50 (m, 2H).

Tf= 243°C-247°C

EXEMPLE 161 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

A) ComposéA : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-1-methyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 40 ci-dessus avec le composé de l'exemple151B, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l'hydrazine mono hydrate.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 3.86 (s, 3H); 6.75 (s, 1H); 7.51 (m, 2H); 7.74 (m, 4H); 8.35 (t, J=57, 1H); 8.41 (s, 2H); 12.89 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-methyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 110 ci-dessus avec le composé A, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-9-difluoromethyl-1-methyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et l' iodoéthane.

EXEMPLE 162 : 2,2-Dimethyl-propionic acid 5-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-2-oxo-2,9-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl ester

On procède comme indiqué à à l'ex 70 ci-dessus avec le composé de l'exemple 82, 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le chlorure de pivaloyle.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.17 (s, 9H); 3.86 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.16 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 6.76 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.62 (d, J=8.4, 1H); 7.72 (m, 2H); 8.29 (m, 2H).

Tf=145°C-150°C

EXEMPLE 163 : 6-[1-(2,2-Dimethyl-propionyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

On procède comme indiqué à à l'ex 70 ci-dessus avec le composé de l'exemple 53, 3-(4-Fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(4-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le chlorure de pivaloyle.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 1.48 (s, 9H) ; 2.28 (s, 3H) ; 4,00 (s, 3H) ; 4.13 (s, 3H) ; 7.16-7.22 (m, 2H) ; 7.66-7.79 (m, 4H) ; 8.22 (d, J=4.02, 2H) ; 8.50 (s, 1H)

EXEMPLE 164 : 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-[1-(3,3,3-trifluoro-propionyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

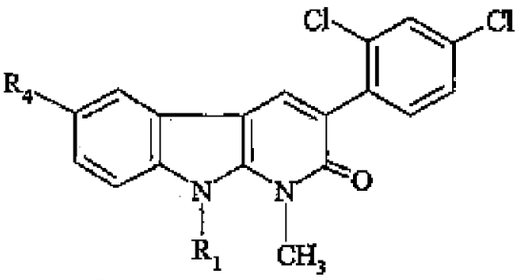
On procède comme indiqué à à l'ex 70 ci-dessus avec le composé de l'exemple 39 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-1,9-dimethyl-6-(1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one et le 3,3,3-trifluropropionyl chloride

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) : 4.03 (s, 3H); 4.20 (s, 3H); 4.57 (q, J=12.3, 2H); 7.26 (d, J=2.9, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.71 (m, 2H); 7.94 (d, J=8.6, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.56 (m, 2H).

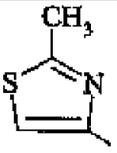
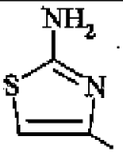
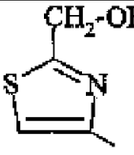
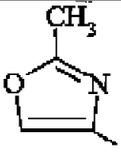
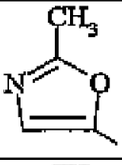
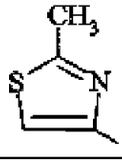
Tf= 262°C-268°C (dec.)

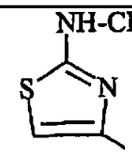
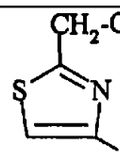
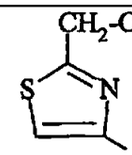
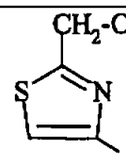
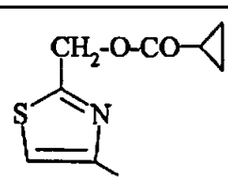
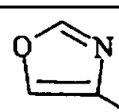
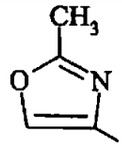
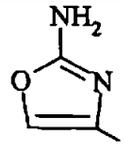
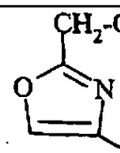
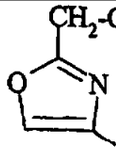
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

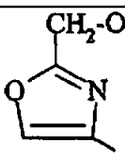
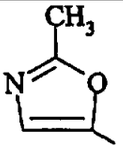
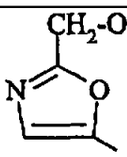
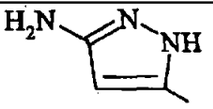
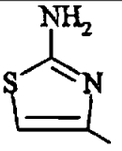
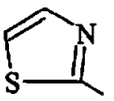
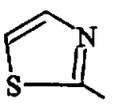
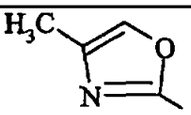
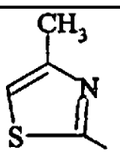
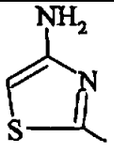
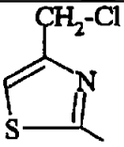
TABLEAU I

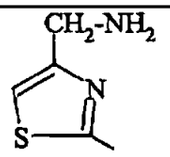
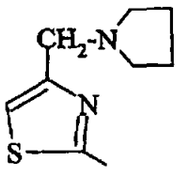
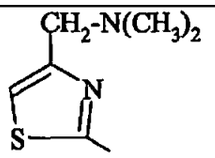
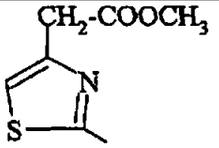
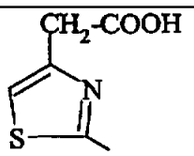
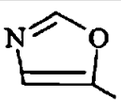
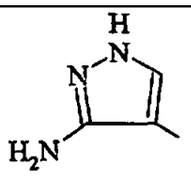
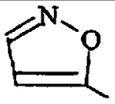
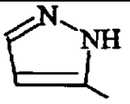
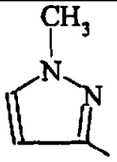


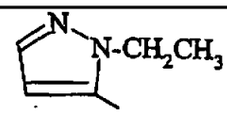
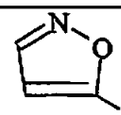
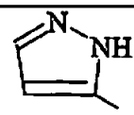
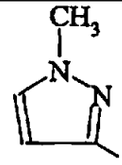
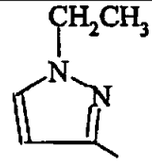
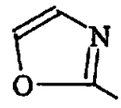
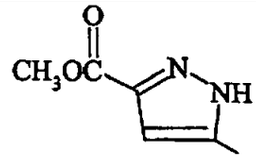
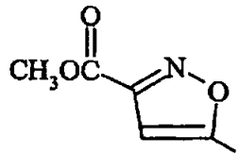
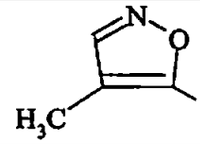
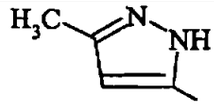
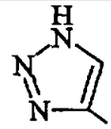
(I)

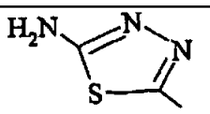
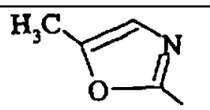
Composés N°	R_1	R_4	F°C RMN
1	H		> 350 (déc.)
2	H		> 350 (déc.)
3	H		RMN
4	H		RMN
5	H		338-340
6	-CH_3		253-254

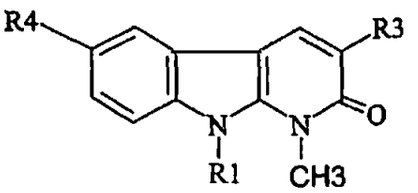
7	-CH_3		RMN
8	-CH_3		193-195
9	-CH_3		261-262
10	-CH_3		RMN
11	-CH_3		RMN
12	-CH_3		221-222
13	-CH_3		222-223
14	-CH_3		295-297
15	-CH_3		RMN
16	-CH_3		RMN

17	-CH_3		RMN
18	-CH_3		239-240
19	-CH_3		179-180
20	-CH_3		284-286
21	-CH_3		272-273
22	H		RMN
23	-CH_3		RMN
24	-CH_3		258-261
25	-CH_3		255-257
26	-CH_3		RMN
27	-CH_3		277-281

28	$-CH_3$		261-266
29	$-CH_3$		222-226
30	$-CH_3$		RMN
31	$-CH_3$		198-201
32	$-CH_3$		234-239
33	$-CH_3$		170-174
34	$-CH_3$		240-245
35	H		320-323
36	H		246-250
37	H		129-135

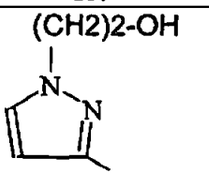
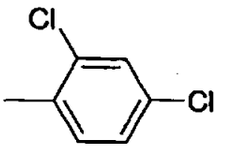
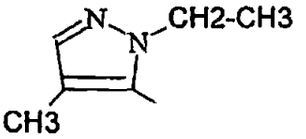
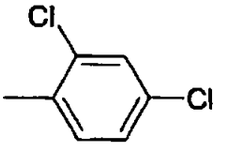
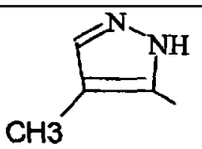
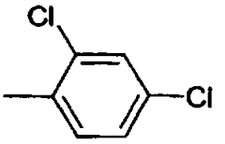
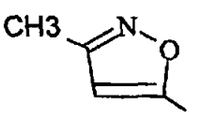
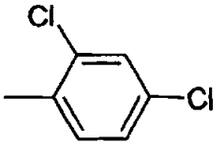
38	H		255-258
39	-CH_3		241-242
40	-CH_3		281-282
41	-CH_3		287-290
42	-CH_3		230-232
43	-CH_3		232-233
44	-CH_3		290-292
45	-CH_3		280-281
46	-CH_3		233-234
47	-CH_3		309-310
48	-CH_3		274-275

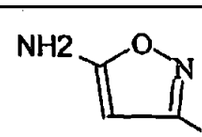
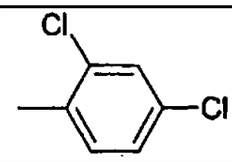
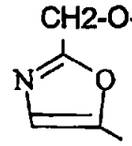
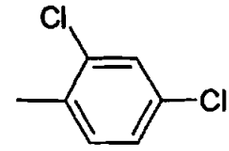
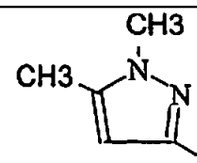
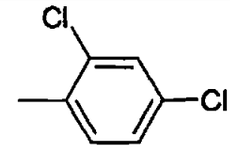
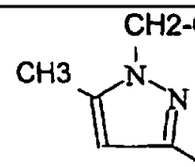
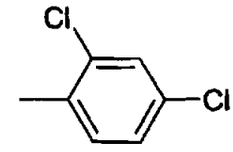
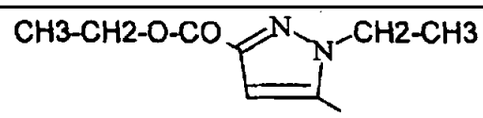
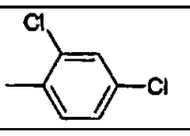
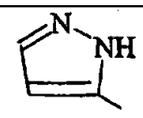
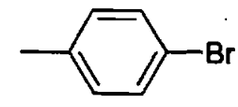
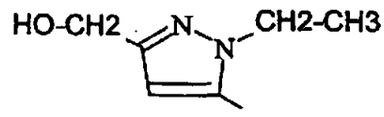
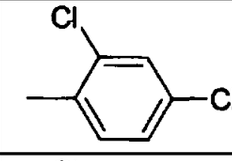
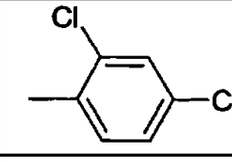
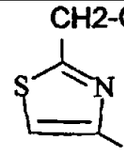
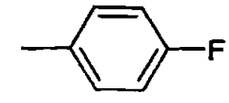
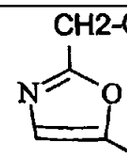
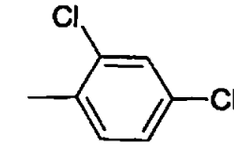
49	-CH_3		321-323
50	-CH_3		289-292

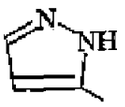
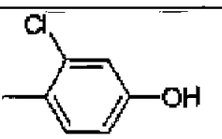
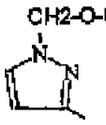
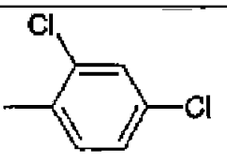
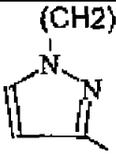
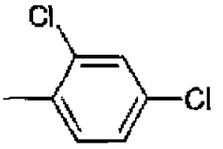
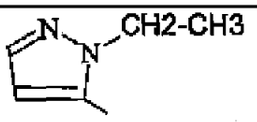
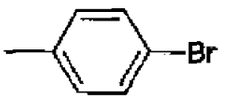
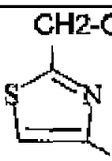
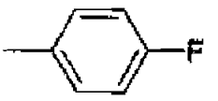
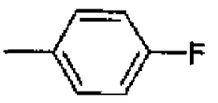
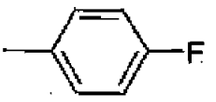
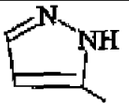
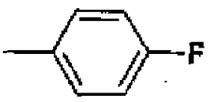
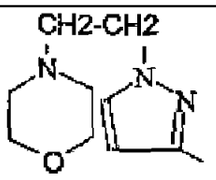
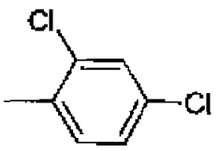
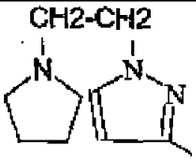
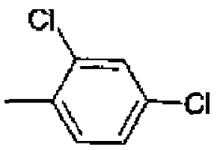


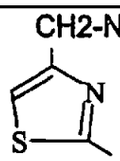
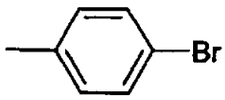
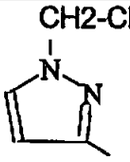
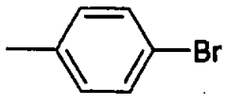
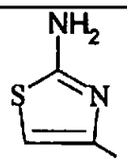
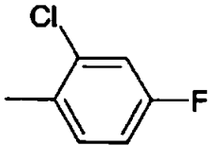
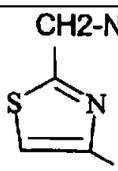
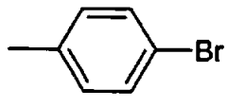
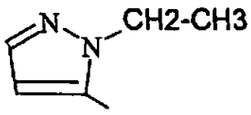
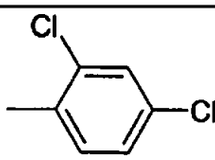
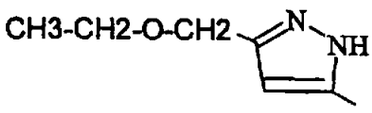
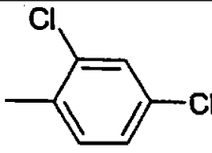
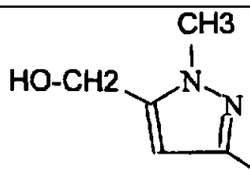
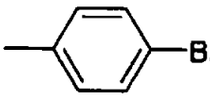
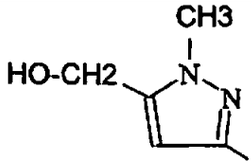
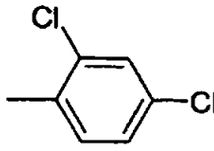
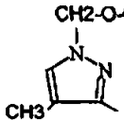
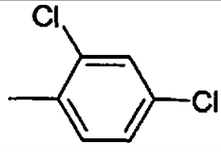
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

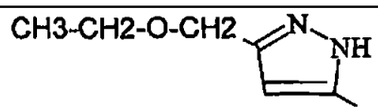
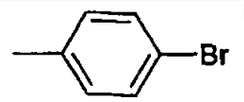
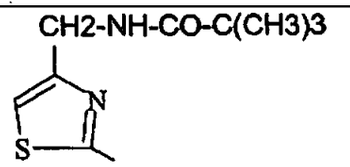
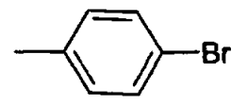
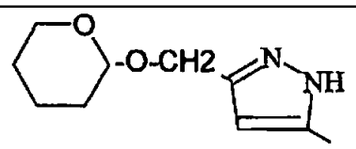
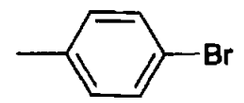
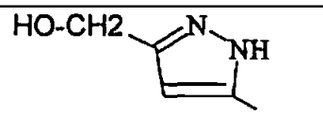
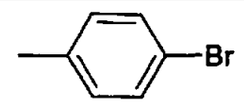
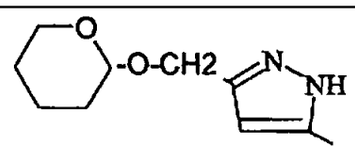
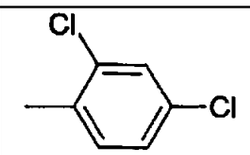
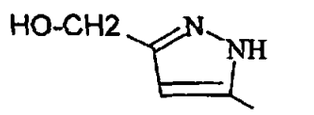
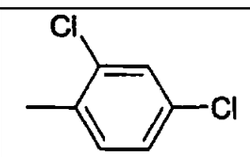
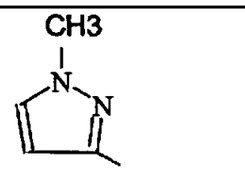
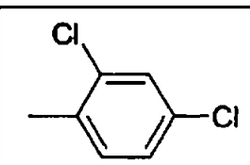
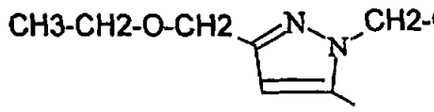
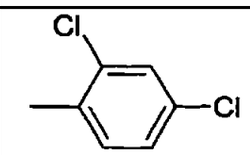
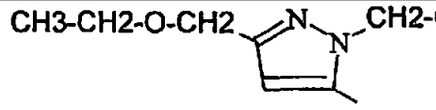
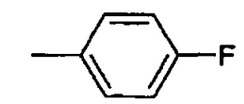
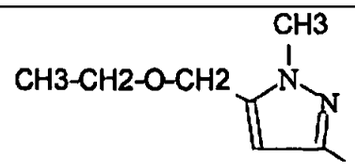
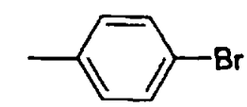
TABLEAU II

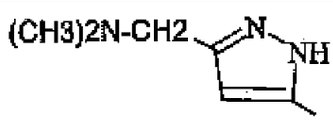
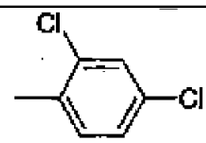
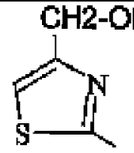
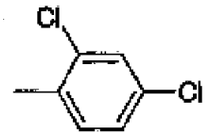
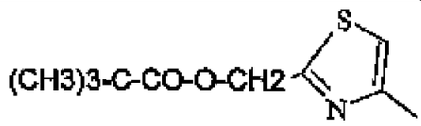
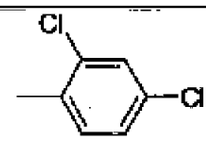
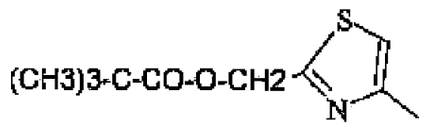
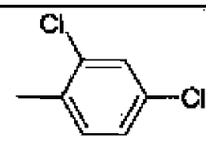
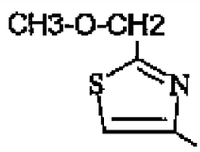
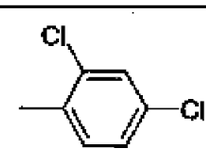
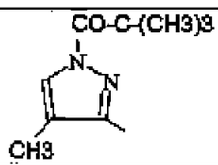
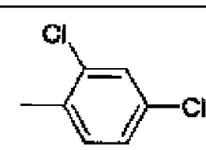
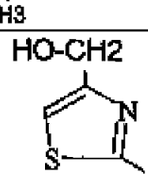
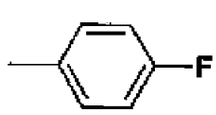
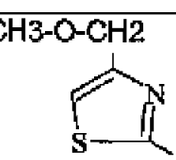
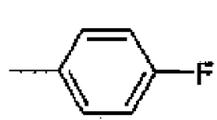
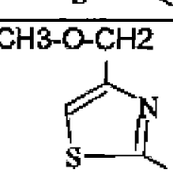
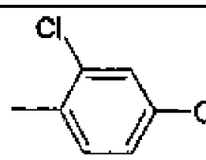
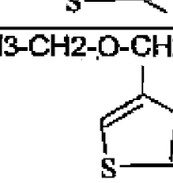
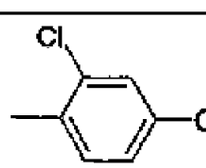
	R1	R4	R3	
51	-CH_3			RMN
52	-CH_3			RMN
53	CH_3			RMN
54	CH_3			RMN

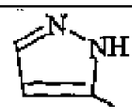
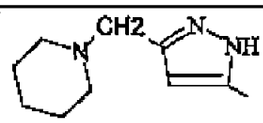
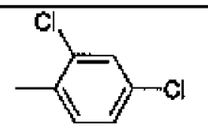
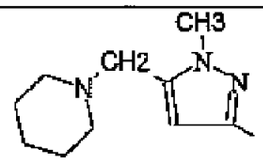
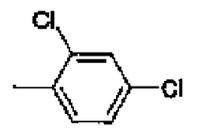
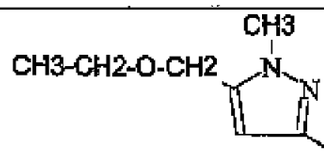
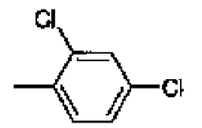
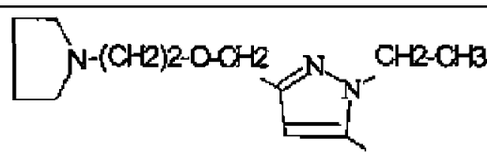
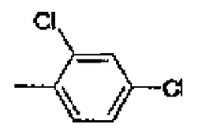
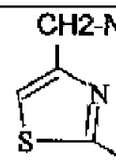
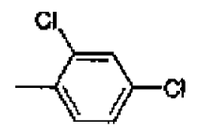
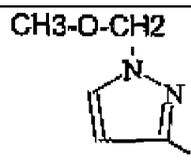
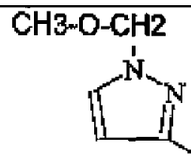
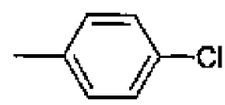
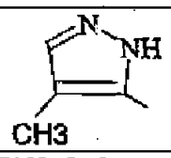
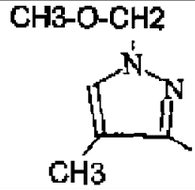
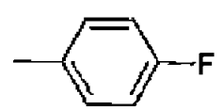
55	CH_3			RMN
56	CH_3			RMN
57	CH_3			RMN
58	CH_3			RMN
59	CH_3			RMN
60	CH_3			RMN
61	CH_3			RMN
62	CH_3			RMN
63	CH_3			RMN
64	CH_3			RMN

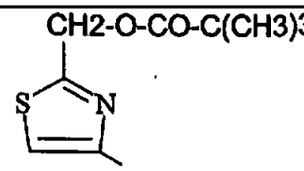
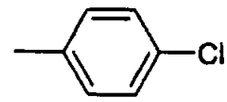
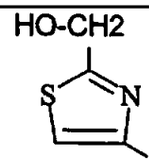
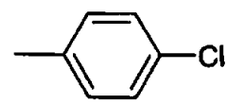
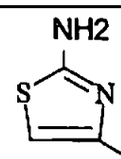
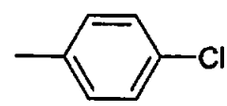
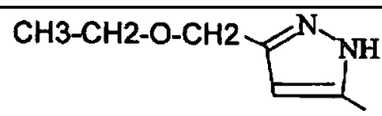
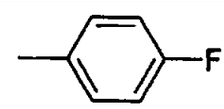
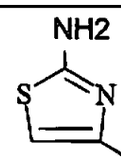
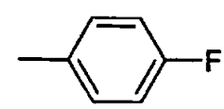
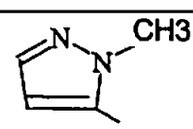
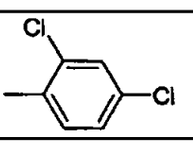
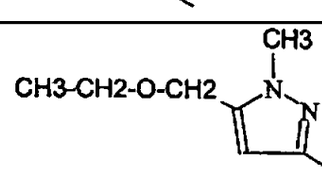
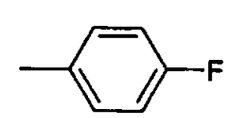
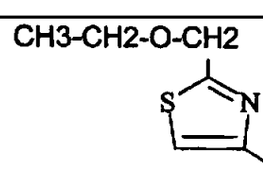
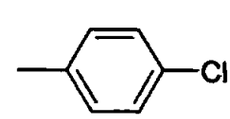
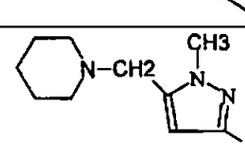
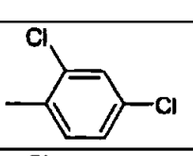
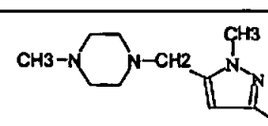
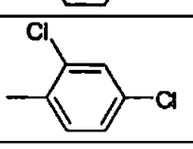
65	CH_3			RMN
66	CH_3			RMN
67	CH_3			RMN
68	CH_3			RMN
69	CH_3			RMN
70	CH_3			RMN
71	CH_3			RMN
72	CH_3			RMN
73	CH_3			RMN
74	CH_3			RMN

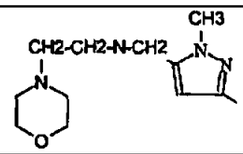
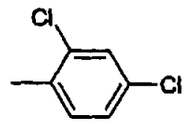
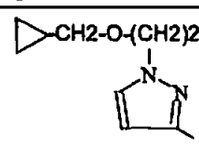
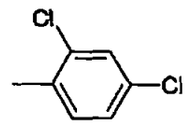
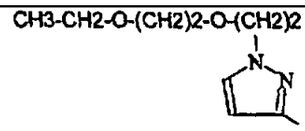
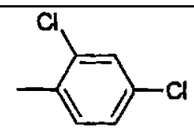
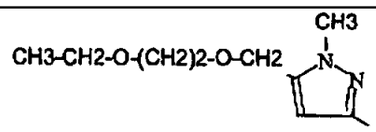
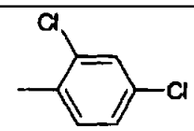
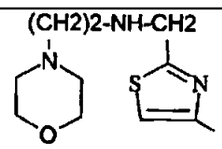
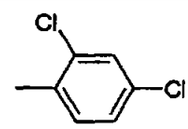
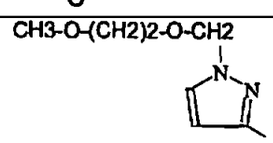
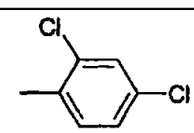
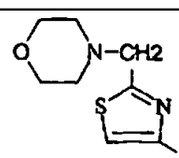
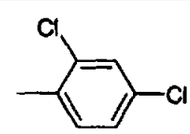
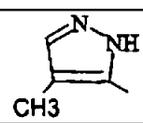
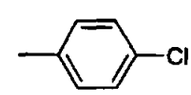
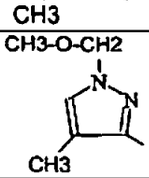
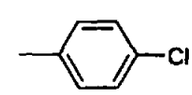
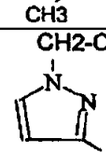
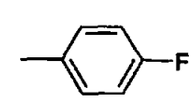
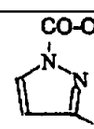
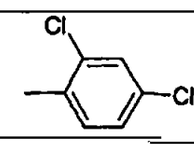
75	CH_3			RMN
76	CH_3			RMN
77	CH_3			RMN
78	CH_3			RMN
79	CH_3			RMN
80	CH_3			RMN
81	CH_3			RMN
82	CH_3			RMN
83	CH_3			RMN

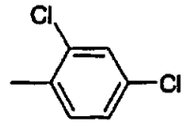
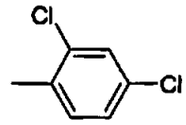
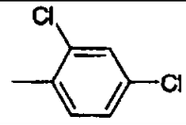
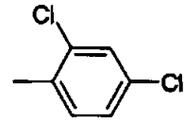
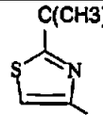
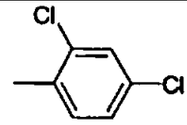
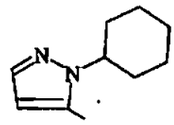
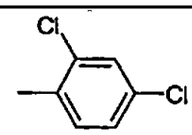
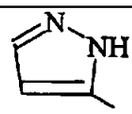
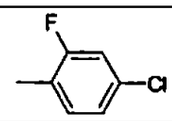
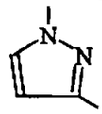
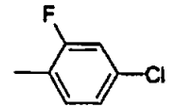
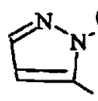
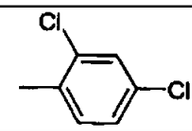
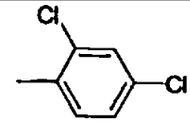
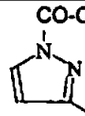
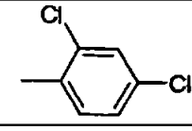
84	CH_3			RMN
85	CH_3			RMN
86	CH_3			RMN
87	CH_3			RMN
88	CH_3			RMN
89	CH_3			RMN
90	CN			RMN
91	CH_3			RMN
92	CH_3			RMN
93	CH_3			RMN

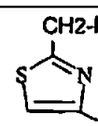
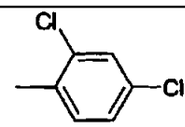
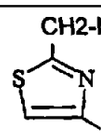
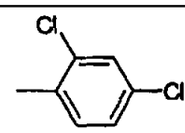
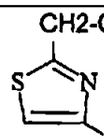
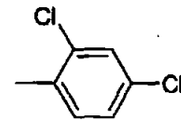
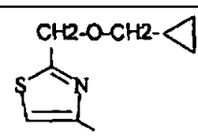
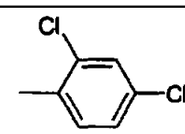
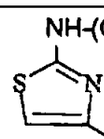
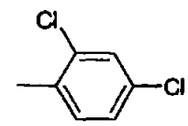
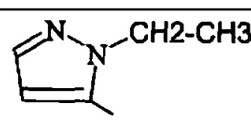
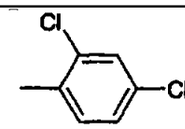
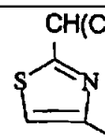
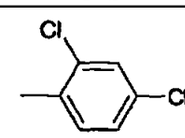
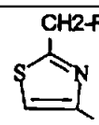
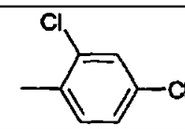
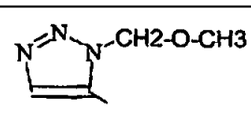
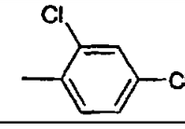
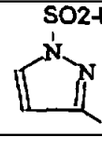
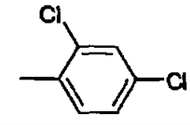
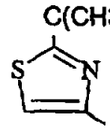
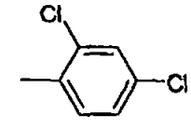
94	CH_3			RMN
95	CH_3			RMN
96	CH_3			RMN
97	CN			RMN
98	CH_3			RMN
99	CH_3			RMN
100	CH_3			RMN
101	CH_3			RMN
102	CH_3			RMN
103	CH_3			RMN

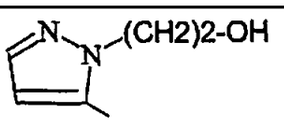
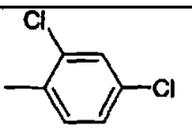
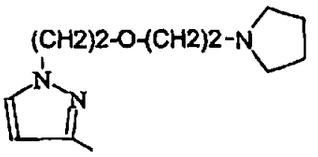
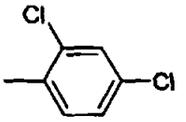
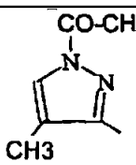
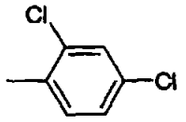
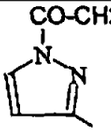
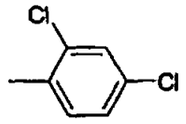
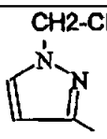
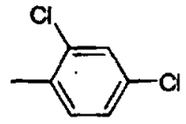
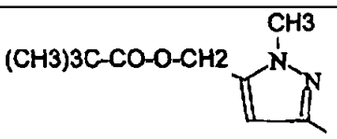
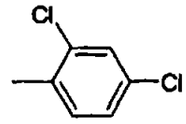
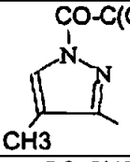
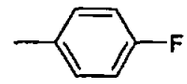
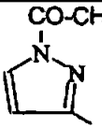
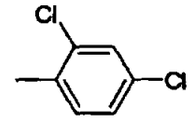
104	CH_3			RMN
105	CH_3			RMN
106	CH_3			RMN
107	CH_3			RMN
108	CH_3			RMN
109	H			RMN
110	CH_3			RMN
111	CH_3			RMN
112	CH_3			RMN
113	CH_3			RMN

114	CH_3			RMN
115	CH_3			RMN
116	CH_3			RMN
117	CH_3			RMN
118	CH_3			RMN
119	CH_3			RMN
120	CH_3			RMN
121	CH_3			RMN
122	CH_3			RMN
123	CH_3			RMN

124	CH_3			RMN
125	CH_3			RMN
126	CH_3			RMN
127	CH_3			RMN
128	CH_3			RMN
129	CH_3			RMN
130	CH_3			RMN
131	CH_3			RMN
132	CH_3			RMN
133	CH_3			RMN
134	CH_3			RMN

135	CH_3	CO-NH-CH-(CH3)2 		RMN
136	CH_3	CO-O-CH2-C(CH3)3 		RMN
137	CH_3	CO-C(CH3)3 		RMN
138	CH_3	SO2-CH3 		RMN
139	CH_3	C(CH3)2-OH 		RMN
140	CH_3			RMN
141	CH_3			RMN
142	CH_3	CH2-CH3 		RMN
143	CH_3	(CH2)2-O-CH3 		RMN
144	CH_3	CH2-O-CH2-CH3 		RMN
145	CH_3	CO-CH3 		RMN

146	CH_3			RMN
147	CH_3			RMN
148	CH_3			RMN
149	CH_3			RMN
150	CH_3			RMN
151	CHF2			RMN
152	CH_3			RMN
153	CH_3			RMN
154	CH_3			RMN
155	CH_3			RMN
156	CH_3			RMN

157	CH_3			RMN
158	CH_3			RMN
159	CH_3			RMN
160	CH_3			RMN
161	CHF_2			RMN
162	CH_3			RMN
163	CH_3			RMN
164	CH_3			RMN

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

L'évaluation de l'effet antiprolifératif est effectuée selon J.M. Derocq et al., FEBS Letters, 1998, 425, 419-425 : on mesure le taux d'incorporation de la [3H]thymidine dans l'ADN des cellules traitées, après 96 heures d'incubation d'un composé de

formule (I). La concentration inhibitrice 50 (CI_{50}) est définie comme la concentration qui inhibe la prolifération cellulaire de 50 %.

Les composés selon l'invention présentent une CI_{50} généralement inférieure à 10 µM sur la lignée MDA-MB-231.

Les composés de formule (I) ont également été testés sur une autre lignée cellulaire humaine de cancer du sein, dite lignée multi-résistante MDR, (de l'anglais multi-drug-resistant) et appelée MDA-A_1. Cette lignée est décrite par E. Collomb, C. Dussert et P.M. Martin dans Cytometry, 1991, 12(1), 15-25.

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

Les composés selon l'invention présentent une CI_{50} généralement inférieure à 10 µM sur la lignée multi-résistante MDA-A_1.

Ainsi, selon la présente invention, il apparaît que les composés de formule (I) inhibent la prolifération des cellules tumorales y compris celle des cellules présentant une multi-résistance. Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité anticancéreuse.

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

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

Comme inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, ces composés sont utiles dans le traitement de tous types de néplasmes, de toutes origines, qu'ils soient solides ou non, bénins ou malins, primaires ou métastasiques, carcinomes, sarcomes, adénomes, adénocarcinomes, en particulier : cancer du sein ; cancer du poumon ; cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum ; cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx ; cancer de l'œsophage; cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas; cancers des voies urinaires y compris rein, urothelium et vessie; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes

endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs venant de tumeurs malignes hématopoïétiques incluant leucémies, chloromes, plasmacytomes, mycosis fongoïde, lymphome ou leucémie des cellules T, lymphome non hodgkinien, hémopathies malignes, myélomes.

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

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

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

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

de 1 à 3000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

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

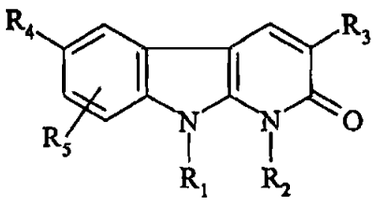
La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) peuvent être administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, choisis parmi ceux décrits dans la littérature ou connus de l'homme du métier: on peut citer en particulier des composés antitumoraux tels que les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, la streptozocine; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ; les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ; les antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les antagonistes des folates, le méthotrexate ; les inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside ; le bréquinar ; les inhibiteurs de topoisomérases tels que la camptothécine ou l'étoposide; les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène ; les inhibiteurs de kinase, l'imatinib, le sutinib, le sorafenib ; les inhibiteurs de facteurs de croissance ; les antiinflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexamethasone, les antracyclines incluant la doxorubicine, la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine ; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramide, l'altrétamine ; les agents antiangiogéniques tel que le bévacizumab; les anticorps bloquants les facteurs de croissance ou leur récepteurs tels que le trastuzumab; les inhibiteurs du protéasome tel que le bortézomib ; la thalidomide ; les adjuvants d'immunothérapie ; les vaccins.

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

REVENDICATIONS

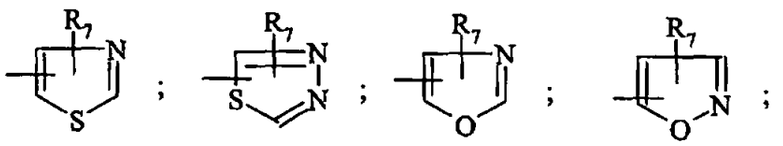
1 Composé répondant à la formule (I) :



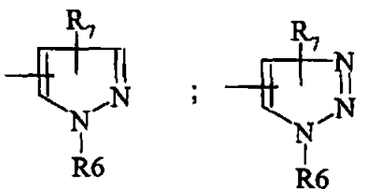
(I)

dans laquelle :

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle, CN, CF3 ou CHF2;
- R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle;
- R3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un groupe (C1-C4) alcoxy;
- R4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



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



(E) (F)

- R5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un groupe (C1-C4) alcoxy ;

R6 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe -SO2-R12,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,

un groupe -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, CO-NH-R10, –CO–(C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle

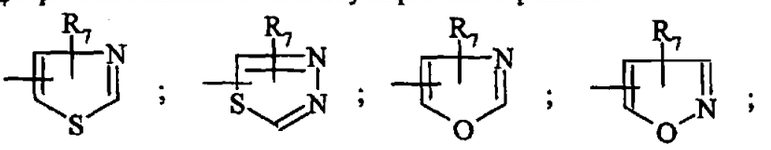
R7 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe-(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, CO-NH-R10, –CO–(C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle

- R8 et R9 représentent chacun indépendamment l'un et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle;
- ou bien R8 et R9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle ou, la morpholin-4-yle ou la pipérazinyle éventuellement substituée sur son second atome d'azote ,
- R10 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un groupe (C1-C4) alkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6) cycloalkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6) cycloalkyl(C1-C4) alkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6)cycloalkyle , un groupe (C5-C6)hétérocycloalkyle, un groupe (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle, un groupe (C3-C6)cycloalkyle (C1-C4)alkyle-

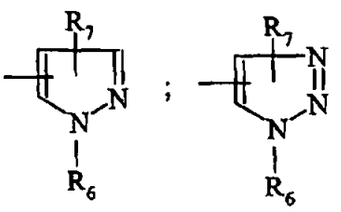
- R11 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C6) alkyle;
- R12 représente un groupe (C1-C6) alkyle, un groupe (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle, un groupe cycloalkyle , un groupe cycloalkylalkyle-, un groupe (C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle-
- m est 1, 2
- n est 0, 1, 2;
- Hal représente un atome d'halogène ;

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

2. Composé répondant à la formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
- R_3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



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



(E) (F)

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, un groupe $-(CH_2)_nHal$, un groupe $-CH_2-O-R_{10}$, un groupe $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;

- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment l'un et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- ou bien R_8 et R_9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle ou la morpholin-4-yle ;
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_6) cycloalkylcarbonyle;
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- n est 0 ou 1;
- Hal représente un atome d'halogène ;

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

3. Composé de formule (IA) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,3-thiazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (IB) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,3,4-thiadiazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5. Composé de formule (IC) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,3-oxazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

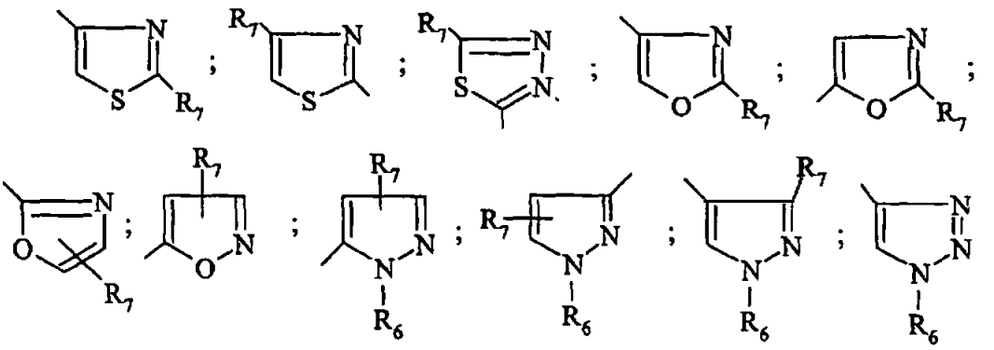
6. Composé de formule (ID) selon la revendication 1 lou 2 dans laquelle R_4 représente un isoxazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

7. Composé de formule (IE) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1*H*-pyrazole substitué par R_6 et R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;

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

8. Composé de formule (IF) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,2,3-triazole substitué par R_6 et R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



- R_5 représente un atome d'hydrogène ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène, un méthyle ou un éthyle;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un méthyle, un amino, un méthylamino, un aminométhyle, un (diméthylamino)méthyle, un pyrrolidin-1-ylméthyle, un chlorométhyle, un hydroxyméthyle, un éthoxyméthyle, un [(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyle, un [(cyclopropylcarbonyl)oxy]méthyle, un méthoxycarbonyle, un 2-méthoxy-2-oxo éthyle, un carboxyméthyle;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ;
- R_4 représente :
. un 2-méthyl-1,3-thiazol-4-yle, un 2-amino-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(méthylamino)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-

(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]méthyle ;

. un 1,3-thiazol-2-yle, un 4-méthyl-1,3-thiazol-2-yle, un 4-amino-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(aminométhyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-[(diméthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(chlorométhyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(carboxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yle;

. un 1,3-oxazol-4-yle, un 2-méthyl-1,3-oxazol-4-yle, un 2-amino-1,3-oxazol-4-yle, un 2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yle, un 2-[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyl]-1,3-oxazol-4-yle;

. un 1,3-oxazol-5-yle, un 2-méthyl-1,3-oxazol-5-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-5-yle;

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

. un isoxazol-5-yle, un 4-méthylisoxazol-5-yle, un 3-(méthoxycarbonyl)isoxazol-5-yle;

. un 1*H*-pyrazol-5-yle, un 1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-(méthoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-amino-1*H*-pyrazol-5-yle ;

. un 1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yle, un 1-éthyl-1H-pyrazol-3-yle;

. un 3-amino-1*H*-pyrazol-4-yle ;

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

. un 1*H*–1,2,3-triazol-4-yle ;

- R_5 représente un atome d'hydrogène;

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

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 choisi parmi :

- 6-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- Pivalate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyle ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-oxazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 6-(3-Amino-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 6-[4-(Aminométhyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 6-(3-Amino-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

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

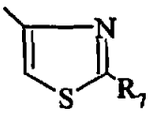
12 Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 choisi parmi les composés suivants :

- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-bromo-phenyl)-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-3-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-methoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- : 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(2-ethoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

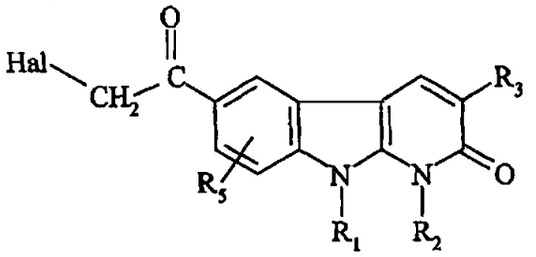
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

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

13. Procédé de préparation des composés de formule (IA) selon la revendication 1

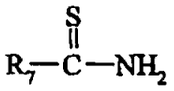
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(II)

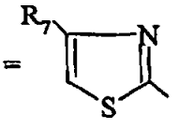
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule :



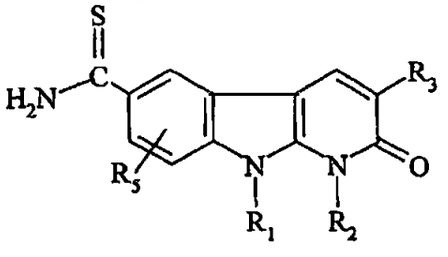
(III)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

14. Procédé de préparation des composés de formule (IA) selon la revendication 1

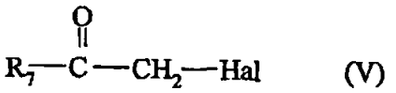
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(IV)

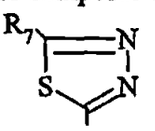
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 avec un composé de formule :



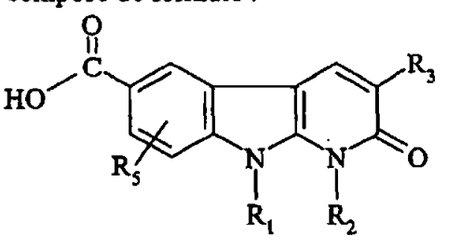
(V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène.

15. Procédé de préparation des composés de formule (IB) selon la revendication 1

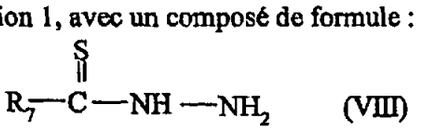
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(VII)

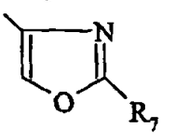
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :



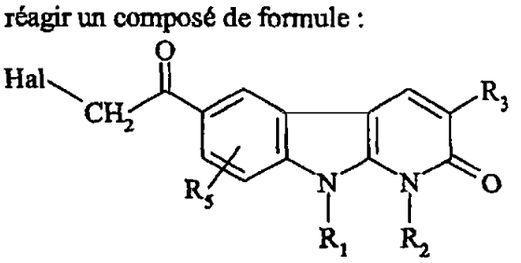
(VIII)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

16. Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

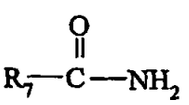
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(II)

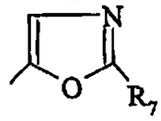
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, et Hal représente un atome d'halogène, avec un composé de formule :



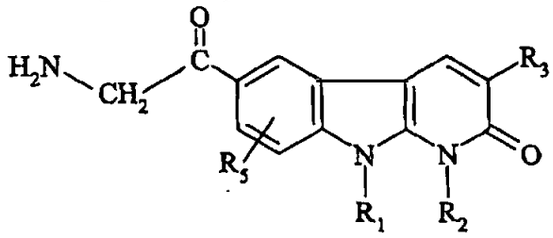
(IX)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

17. Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

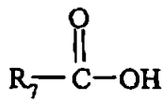
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

A) on fait réagir un composé de formule :



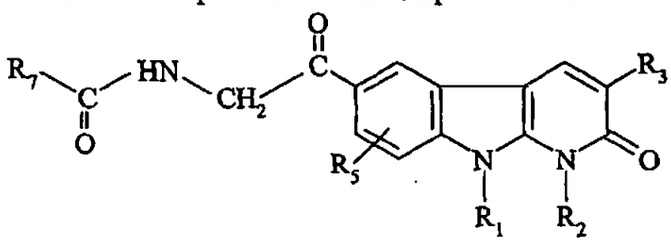
(X)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



(XI)

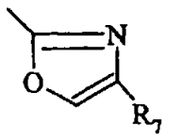
dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 pour obtenir un composé de formule :



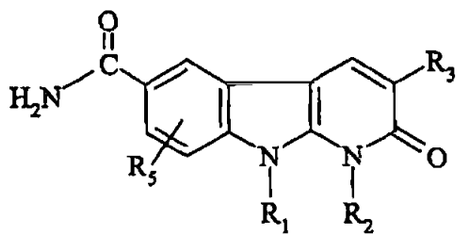
(XII)

B) On cyclise le composé de formule (XII) ainsi obtenu par action d'un acide.

18. Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

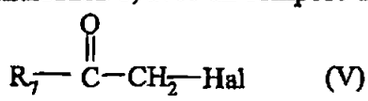
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



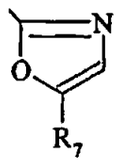
(XIV)

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

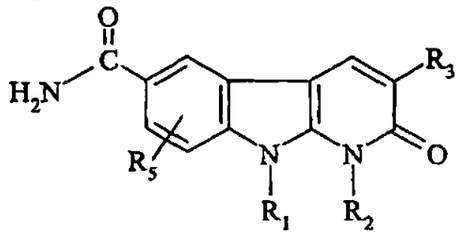


(V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène.

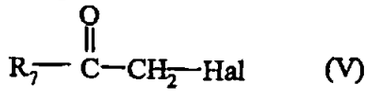
19 Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1 dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



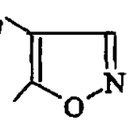
(XIV)

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

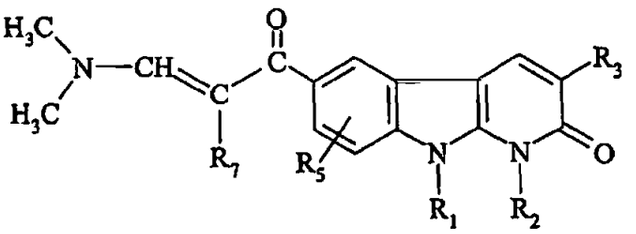


(V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

20. Procédé de préparation des composés de formule (ID) selon la revendication 1 dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

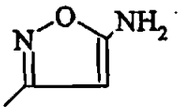
on fait réagir un composé de formule :



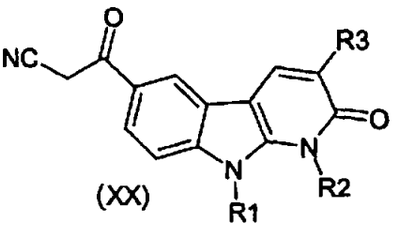
(XVII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication, avec l'hydroxylamine.

21. Procédé de préparation des composés de formule (ID) selon la revendication 1 dans laquelle

R_4 = 

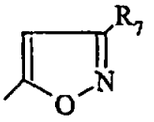
caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XX) :



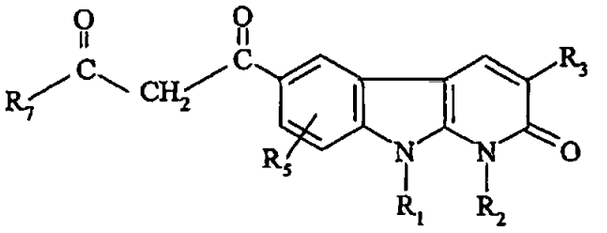
(XX)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec l'hydroxylamine.

22 Procédé de préparation des composés de formule (ID) selon la revendication 1

dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

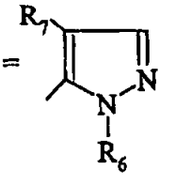
on fait réagir un composé de formule :



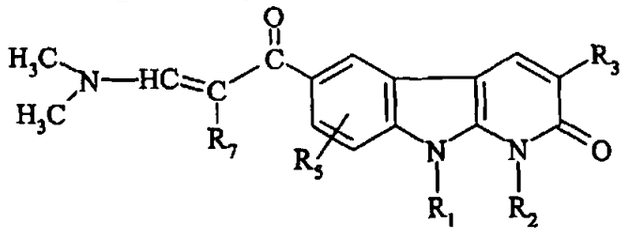
(XVIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication, avec l'hydroxylamine.

23. Procédé de préparation des composés de formule (IE) selon la revendication 1

dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



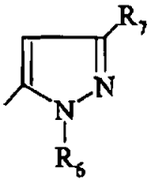
(XVII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :

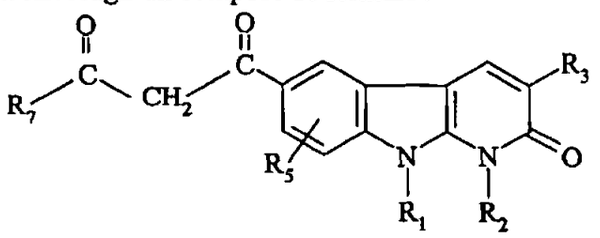
$NH_2—NH—R_6$ (XIX)

dans laquelle R_6 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

24. Procédé de préparation des composés de formule (IE) selon la revendication 1

dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :

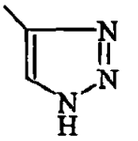


(XVIII)

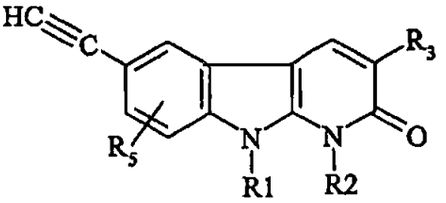
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec une hydrazine de formule :

$NH_2—NH—R_6$ (XIX)

25. Procédé de préparation des composés de formule (IF) selon la revendication 1

dans laquelle R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule (XXII):



(XXII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec l'azidure de sodium.

26. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

27. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

28 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

PCT

(43) Fecha de publicación internacional
26 Abril 2007 (26.04.2007)

(10) Número de publicación internacional
WO 2007/045758 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2006/002330

(22) Fecha de presentación internacional:
17 Octubre 2006 (17.10.2006)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0510730 20 Octubre 2005 (20.10.2005) FR

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto EE.UU.)*: **SANOFI AVENTIS** [FR/FR]; 174 Avenue De France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para EE.UU.)*: **MUNEAUX, Yvette** [FR/FR]; 266 Chemin Des Pérayrols, F-34270 Matelles (FR). **JEGHAM, Samir** [TN/FR]; 206 Rue Des Asphodèles, F-34980 Montferrier-sur-lez (FR). **BOURRIE, Bernard** [FR/FR]; 678 Rue De La Colline, F-34980 Saint-gely-du-fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10 Rue Carl Von Linné, F-34090 Montpellier (FR). **CIAPETTI, Paola** [IT/FR]; 12 Route Des Romains, F-67120 Altorf (FR). **DEROCQ, Jean-Marie** [FR/FR]; 6 Rue Des Clauzes, F-34570 Murviel-les-montpellier (FR). **WERMUTH, Camille-Georges** [FR/FR]; 3 Rue De La Côte D'azur, F-67100 Strasbourg (FR).

(74) Agente: **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Sanofi Aventis, Direction Brevets, 174 Avenue De France, F-75013 Paris (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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

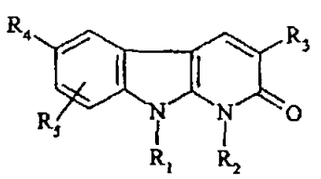
(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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 Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 6-HETEROARILPIRIDOINDOLONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

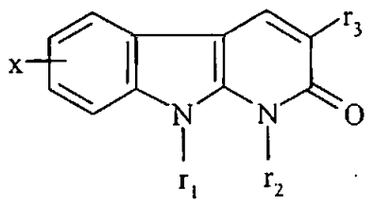
(57) Resumen: La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I), en la que: - R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), CN, CF3 o CHF2; - R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) ; - R3 representa un fenilo no sustituido o sustituido; - R_4 representa un radical heterocíclico; - R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4); Proceso de preparación y aplicación en terapéutica.

WO 2007/045758 A1

DERIVADOS DE 6-HETEROARILPIRIDOINDOLONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

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

La patente francesa nº 97 08409 describe compuestos de fórmula:



(A)

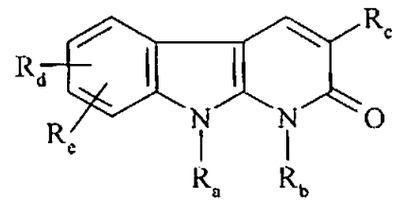
en la que:

- x representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi ;
- r1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;
- r2 representa un grupo metilo o etilo; o bien
- r1 y r2 forman juntos un grupo $(CH2)_3$;
- r_3 representa, o bien un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

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

Las solicitudes de patentes internacionales WO 2002/087574 y WO 2002/087575 describen la utilización de los compuestos de fórmula (A) como agentes anticancerígenos y su asociación con otros agentes anticancerígenos.

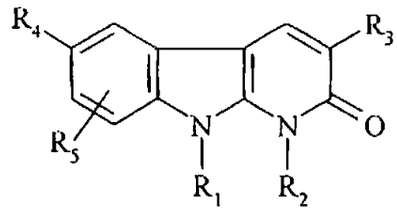
La solicitud de patente internacional WO 2004/041817 describe compuestos de fórmula:



(B)

en la que R_a, R_b, R_c, R_d y R_e tienen diferentes valores. Estos compuestos presentan una actividad anticancerígena.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



(I)

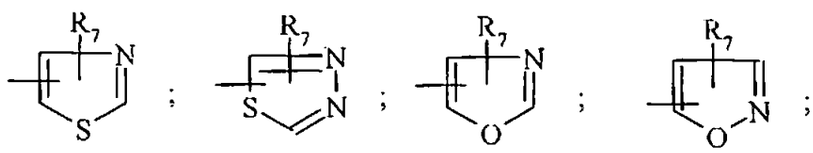
en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), CN, CF3 o CHF2;

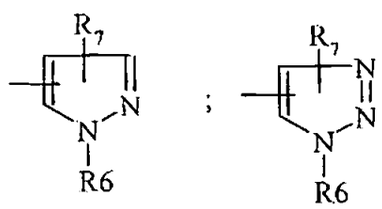
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido uno o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), o un grupo alcoxi (C_1-C_4);

- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



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



(E) (F)

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C1-C4);

R6 se elige entre el átomo de hidrógeno,

un grupo -SO2-R12,

un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)

un grupo -(CH2)n-NR8R9,

un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),

un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),

un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,

un grupo -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10

un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9

un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo (C1-C4)

un grupo –(CH2)nHal,

un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10

un grupo –CO2–(CH2)m -O-R10,

un grupo -(CH2)n-COOR11;

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, -CO-NH-R10, –CO–alquilo (C_1-C6)-O-alquilo(C_1-C4)

R7 se elige entre el átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)

un grupo -(CH2)n-NR8R9,

un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),

un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),

un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,

un grupo -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10

un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9

un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo (C1-C4)

un grupo –(CH2)nHal,

un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10

un grupo –CO2–(CH2)m -O-R10,

un grupo -(CH2)n-COOR11;

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, -CO-NH-R10, –CO–alquilo(C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)

- R_8 y R_9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterociclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno,

- R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4)-, un grupo cicloalquilcarbonilo(C_3-C_6)-, un grupo cicloalquil(C_3-C_6)alquilcarbonilo(C_1-C_4)-, un grupo cicloalquilo(C3-C6), un grupo heterocicloalquilo(C5-C6), un grupo mono o perfluoro alquilo(C1-C6) o un grupo cicloalquilo(C3-C6)alquilo(C1-C4)-

- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6);

- R12 representa un grupo alquilo (C1-C6), un grupo mono o perfluoro alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo- o un grupo alquilo(C_1-C6)-O-alquilo(C_1-C4)-

- m es 1 ó 2

- n es 0, 1 ó 2;

- Hal representa un átomo de halógeno;

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

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

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

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

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

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo(C_1-C6): un grupo alifático saturado lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; pentilo o hexilo así como sus isómeros
- un grupo alcoxi(C_1-C6): un radical -O-alquilo en el cual el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo cicloalquilo(C_3-C_6): un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono tal como el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

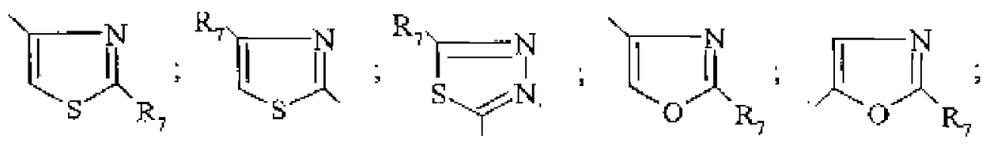
- un grupo heterocicloalquilo(C5-C6) representa principalmente los ciclos tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolinilo, piperidina pirrolidina y piperacinilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con un radical alquilo.

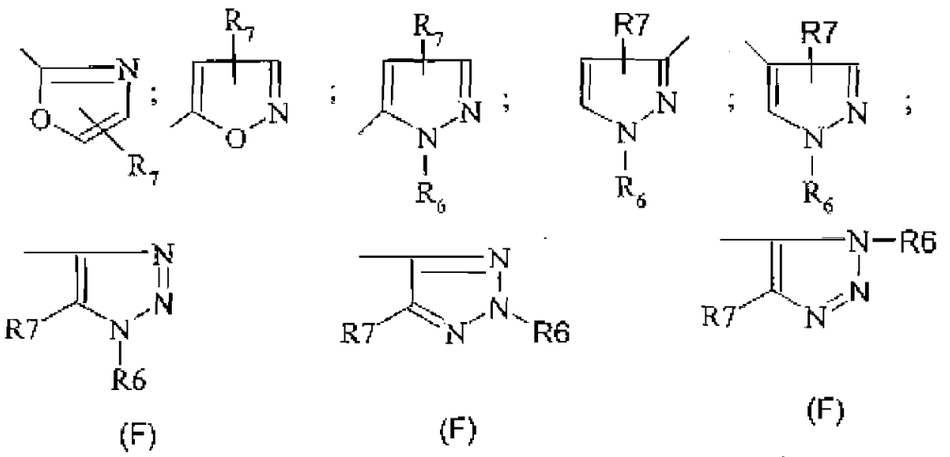
Entre los compuestos de fórmula (I), objeto de la invención, se distinguen:

- los compuestos de fórmula (IA) en la que R_4 representa un 1,3-tiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IB) en la que R4 representa un 1,3,4-tiadiazol sustituido con R7 y los sustituyentes R1 a R7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IC) en la que R4 representa un 1,3-oxazol sustituido con R7 y los sustituyentes R1 a R7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (ID) en la que R_4 representa un isoxazol sustituido con R7 y los sustituyentes R1 a R7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IE) en la que R_4 representa un 1*H*-pirazol sustituido con R6 y R7 y los sustituyentes R1 a R7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IF) en la que R_4 representa un 1,2,3-triazol sustituido con R_6 y R7 y los sustituyentes R1 a R7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

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

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo; CHF2,
- R_2 representa metilo;
- R_3 representa 2,4-diclorofenilo; 4F fenilo ó 4Cl fenilo,
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:





(F) (F) (F)

- R_5 representa un átomo de hidrógeno;

R6 se elige entre el átomo de hidrógeno,
un grupo -SO2-R12,
un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)
un grupo -(CH2)n-NR8R9,
un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo (C1-C4)
un grupo –(CH2)nHal,
un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10
un grupo –CO2–(CH2)m -O-R10,
un grupo -(CH2)n-COOR11;
un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)- o CO-NH-R10,

R7 se elige entre el átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)
un grupo -(CH2)n-NR8R9,
un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo(C1-C4)
un grupo –(CH2)nHal,

un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10

un grupo –CO2–(CH2)m -O-R10,

un grupo -(CH2)n-COOR11;

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)- o CO-NH-R10,

teniendo los radicales R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, n y m las definiciones anteriores,

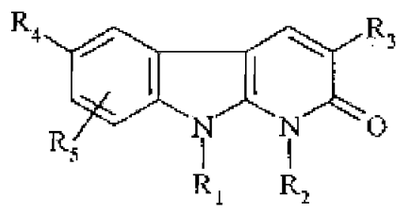
estando dichos productos de fórmula (I)) en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

Como ejemplos no limitativos, se pueden indicar los radicales siguientes cuando R6 y/o R7 representan:

- el grupo -(CH2)n-NR8R9, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, CH2-NH2, CH2-NHalk, CH2-N(alk)2 o CH2-heterocicloalquilo
- el grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, (CH2)n-NH (CH2)m-heterocicloalquilo
- el grupo –(CH2)n-O-(CH2)m-NR8R9, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, –(CH2)n-O-(CH2)m heterocicloalquilo
- el grupo –(CH2)nHal, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, CH2-Cl,
- el grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, CH2-OH, CH2-O-CH3 o CH2-O-C2H5
- el grupo CO-NH-R10, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, -CO-NH-alquilo(C1-C4).

Se puede apreciar que cuando R6 o R7 representa un grupo -(CH2)n-NR8R9, un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9 o un grupo –(CH2)n-O-(CH2)m-NR8R9, en estos grupos NR8R9 representa principalmente un radical heterociclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo.

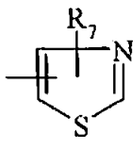
La presente invención tiene por lo tanto por objeto los compuestos que responden a la fórmula:

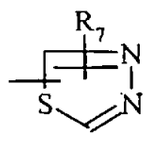


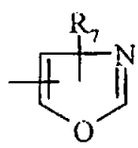
(I)

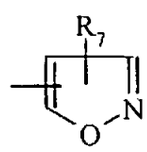
en la que:

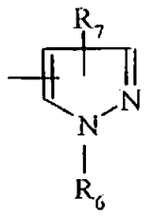
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4)
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);
- R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:

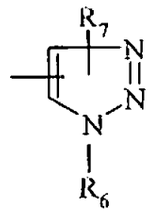

(A)


(B)


(C)


(D)


(E)

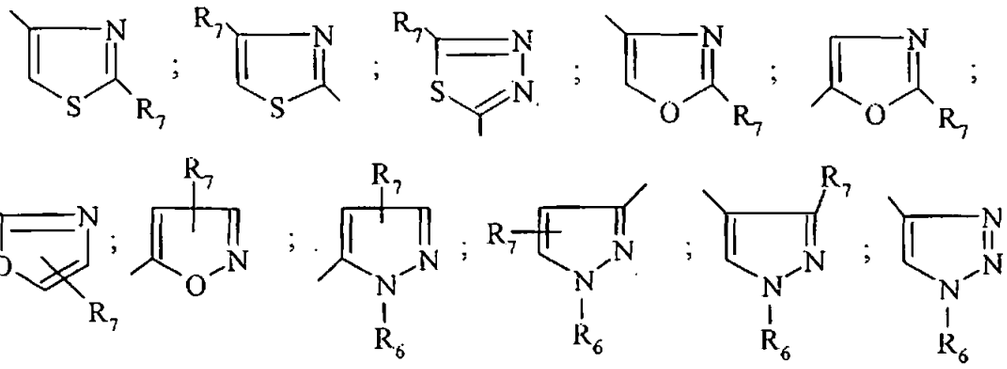

(F)

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, un grupo $-(CH_2)_nHal$, un grupo $-CH_2-O-R_{10}$ o un grupo $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- R_8 y R_9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);
- o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;
- R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_4) o un grupo cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6);
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);
- n es 0 ó 1;
- Hal representa un átomo de halógeno.

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

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

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- R_2 representa metilo;
- R_3 representa 2,4-diclorofenilo;
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



- R_5 representa un átomo de hidrógeno;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, metilo, amino, metilamino, aminometilo, (dimetilamino)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, clorometilo, hidroximetilo, etoximetilo, [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo, [(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo, metoxicarbonilo, 2-metoxi-2-oxo etilo o carboximetilo;

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

Entre los compuestos de este último grupo, se pueden citar los compuestos de fórmula (I) para los que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- R_2 representa metilo;
- R_3 representa 2,4-diclorofenilo;
- R_4 representa:

. 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil)-1,3-tiazol-4-ilo ó 2-[(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo;

. 1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-amino-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-ilo ó 4-(carboximetil)-1,3-tiazol-2-ilo;

. 1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-4-ilo ó 2-[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]-1,3-oxazol-4-ilo;

. 1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo ó 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-5-ilo;

. 1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo ó 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo;

. isoxazol-5-ilo, 4-metilisoxazol-5-ilo ó 3-(metoxicarbonil)isoxazol-5-ilo;

. 1*H*-pirazol-5-ilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-metil-1*H*-pirazol-5-ilo ó 3-amino-1*H*-pirazol-5-ilo;

. 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo ó 1-etil-1H-pirazol-3-ilo;

. 3-amino-1*H*-pirazol-4-ilo;

. 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

. 1*H* -1,2,3-triazol-4-ilo;

- R_5 representa un átomo de hidrógeno;

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

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

- 6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-(3-Amino-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

- 6-(3-Amino-1*H*-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

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

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

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(4-Bromo-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

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

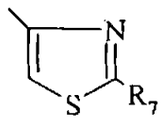
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Gp o G'p un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva

intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

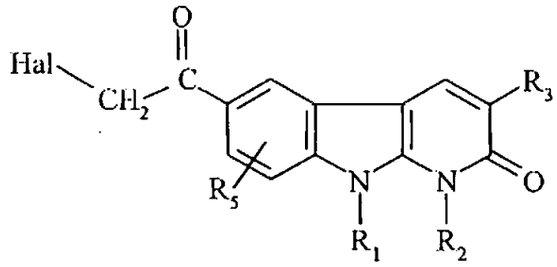
Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con la salida de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo en el caso de una reacción de sustitución, por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

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según procesos muy conocidos para el experto en la técnica tales como los descritos más adelante.

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

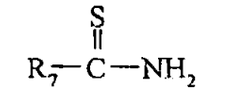
en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula:

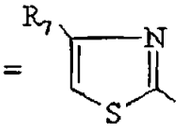


(III)

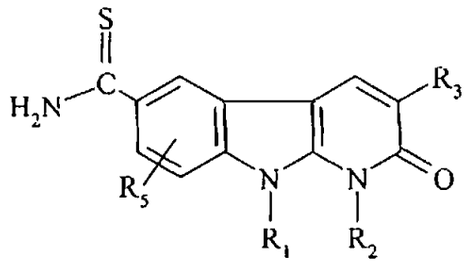
en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

La reacción se realiza en un disolvente tal como N-metilpirrolidin-2-ona, metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

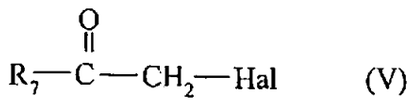
en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(IV)

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

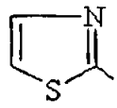


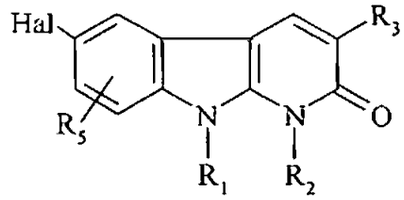
(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

La reacción se realiza sin disolvente o en un disolvente tal como acetonitrilo o 1,4-dioxano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

R_4 =  por reacción de un compuesto de fórmula:

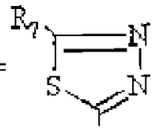


(VI)

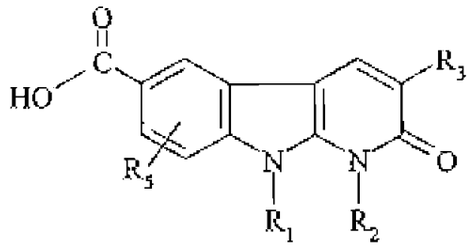
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, con 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol, en presencia de Cu_2O, de acetato de paladio (II) y de 1,3-

bis (difenilfosfino) propano, en un disolvente tal como N-metilpirrolidon-2-ona y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

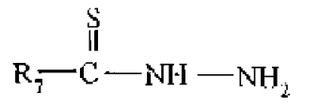
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IB)

en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

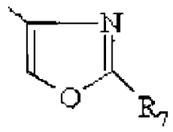

(VII)

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


(VIII)

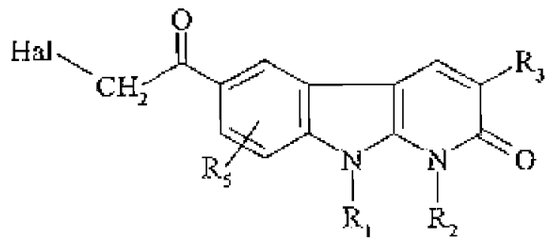
en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

La reacción se realiza en presencia de $POCl_3$, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

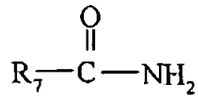
en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque :

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

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:


(II)

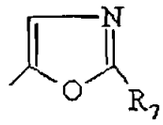
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula:



(IX)

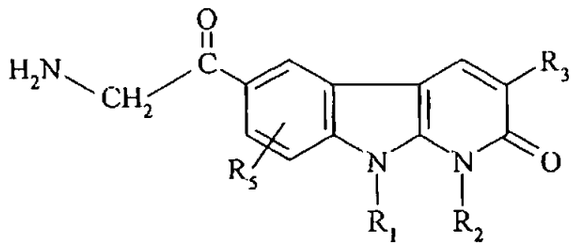
en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

La reacción se realiza sin disolvente o en un disolvente tal como N-metilpirrolidin-2-ona, metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 160°C.

en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque:

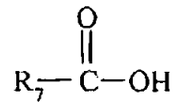
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IC)

A) se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



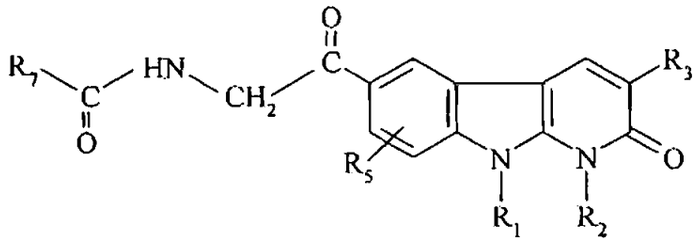
(X)

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



(XI)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula:



(XII)

B) Se cicla el compuesto de fórmula (XII) así obtenido por acción de un ácido.

En la etapa A), cuando se trata un compuesto de fórmula (X) con el ácido de fórmula (XI) tal cual, se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en la química peptídica tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio o tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, N-N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

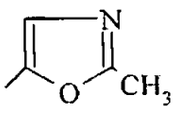
Como derivado funcional del ácido (XI) se puede utilizar el cloruro de ácido, el anhídrido, un anhídrido mixto, un éster alquílico C_1-C_4 en el cual el alquilo es lineal o ramificado o un éster activado, por ejemplo el éster de *p*-nitrofenilo.

Así en el proceso según la invención, también se puede hacer reaccionar el cloruro del ácido obtenido por reacción del cloruro de tionilo o del cloruro de oxalilo sobre el ácido de fórmula (XI), con el compuesto de fórmula (X), en un disolvente, tal como un disolvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano), o una amida (N,N-dimetilformamida por ejemplo) bajo una atmósfera inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina o piridina.

Una variante consiste en preparar el anhídrido mixto del ácido de fórmula (XI) por reacción del cloroformiato de etilo con el ácido de fórmula (XI), en presencia de una base tal como trietilamina, y en hacerle reaccionar con el compuesto de fórmula (X), en un disolvente tal como diclorometano, bajo una atmósfera inerte, a la temperatura ambiente, en presencia de una base tal como trietilamina.

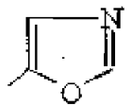
En la etapa B), la reacción de ciclación se realiza por acción de un ácido tal como el ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

De forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que:

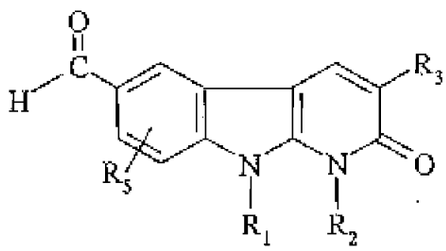
R_4 = 

por reacción de un compuesto de fórmula (X) con ortoacetato de trietilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como el ácido toluen-4-sulfónico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 150°C.

También de forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula

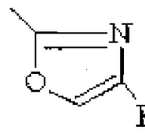
en la que R_4 =  por reacción de un compuesto de fórmula:

(IC)



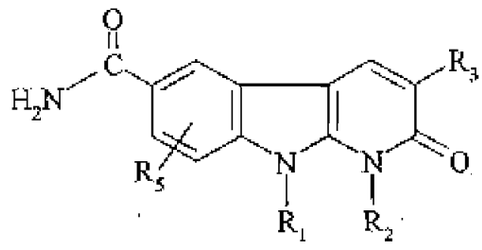
(XIII)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque:

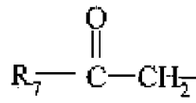
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IC) en

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



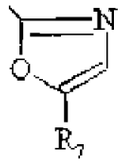
(XIV)

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



(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno. La reacción se realiza según las condiciones operativas descritas en Chem. Ber., 1982,115 (7),2494-2507.

la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque :

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

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (V) según las condiciones operativas descritas en Tetrahedron, 1989,45(19),6249-6262.

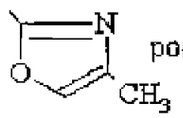
De forma particular se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) en la

R_4 =  por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con

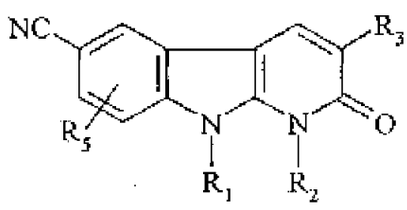
que:

1,3-dioxol-2-ona, en presencia de un ácido tal como H_3PO_4, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 170°C.

También de forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula

en la que R_4 =  por reacción de un compuesto de fórmula:

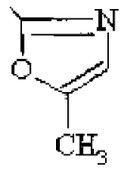
(IC)

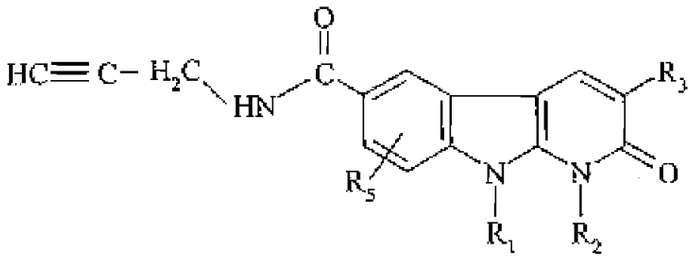


(XV)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con alcohol propargílico, en presencia de un ácido tal como el ácido sulfúrico a una temperatura comprendida entre –20°C y la temperatura ambiente.

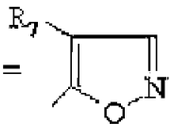
Finalmente, de forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula (IC)

en la que R_4 =  por ciclación de un compuesto de fórmula:



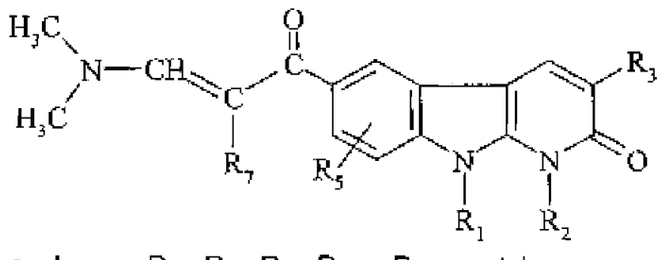
(XVI)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I). La reacción de ciclación se realiza en presencia de acetato de mercurio y de un ácido tal como el ácido acético, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 120°C.

en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque:

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

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

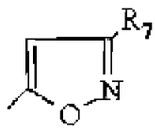


(XVII)

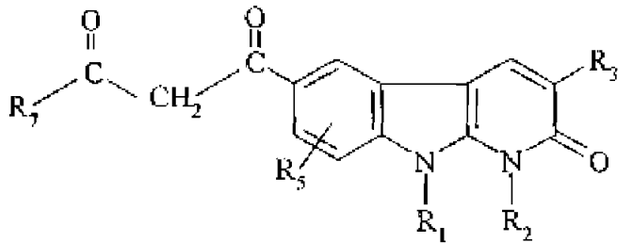
en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con hidroxilamina. La reacción se realiza en un disolvente

tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque :

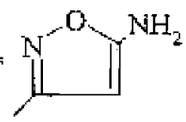
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



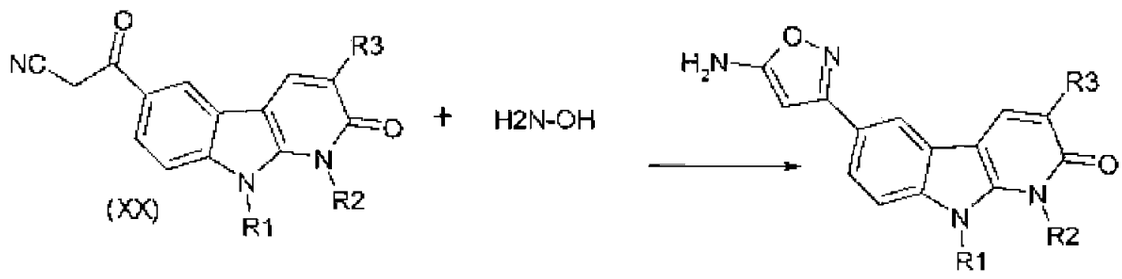
(XVIII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con hidroxilamina. La reacción se realiza en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

R_4 = 

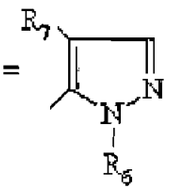
según un proceso caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XX) :



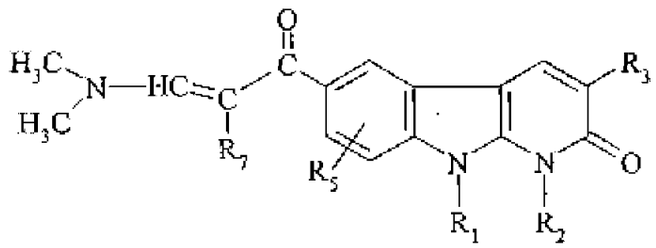
en la que R_1, R_2 y R_3 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con hidroxilamina. La reacción se realiza en un disolvente tal como

metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE)

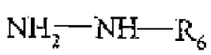
en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XVII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:

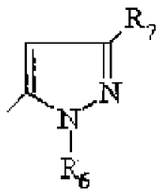


(XIX)

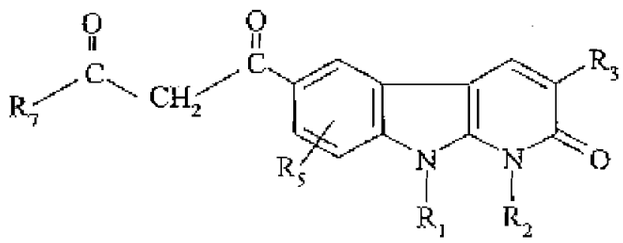
en la que R_6 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

La reacción se realiza en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE)

en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque :

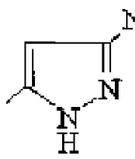
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

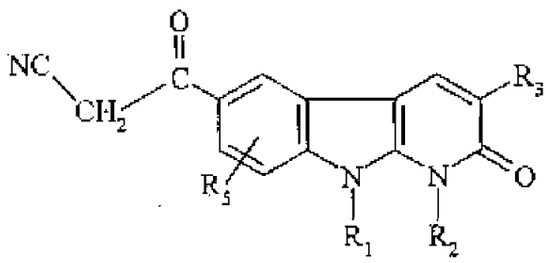


(XVIII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con una hidrazina de fórmula (XIX). La reacción se realiza en un disolvente tal como metanol o etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE)

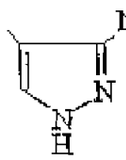
en la que R_4 =  por reacción de un compuesto de fórmula:

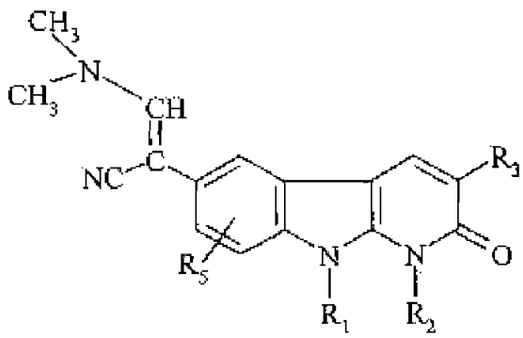


(XX)

en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con hidrazina. La reacción se realiza en un disolvente tal como etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma particular, se puede preparar un cmpuesto de fórmula (IE)

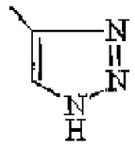
en la que R_4 =  por reacción de un compuesto de fórmula:



(XXI)

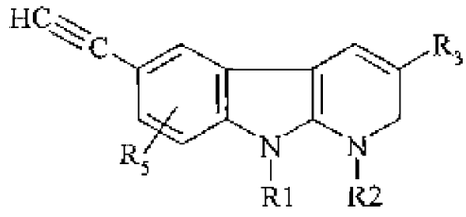
en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con hidrazina. La reacción se realiza en presencia de un

ácido tal como el ácido acético, en un disolvente tal como MeOH y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

en la que R_4 =  según un proceso que se caracteriza porque:

Según la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula (IF)

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XXII)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con aziduro de sodio. La reacción se realiza en presencia de cloruro de amonio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 200°C.

Un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 y/o R_2 representan un grupo alquilo(C_1-C_4) también puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 y/o R_2 representan un átomo de hidrógeno con un halogenuro de alquilo(C_1-C_4), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con R_7 = $-(CH_2)_n-NR_8R_9$ también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que R_7 = $-(CH_2)_n$-Hal con una amina de fórmula HNR_8R_9, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, en un disolvente tal como dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con R_7 = $-CH_2-O-R_{10}$, con R_{10} = alquilo(C_1-C_4) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que

R_7 = - CH_2-OH con un halogenuro de alquilo(C_1-C_4), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

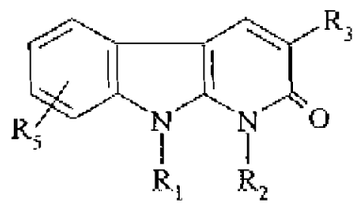
Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con R_7 = -CH_2-O-R_{10}, con R_{10} = alquilcarbonilo(C_1-C_4) o cicloalquilcarbonilo(C_3-C_6) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que R_7 = -CH_2-OH con un halogenuro de alquilcarbonilo(C_1-C_4) o de cicloalquilcarbonilo(C_3-C_6), en presencia de una base tal como piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con R_6 = alquilo(C_1-C_4) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que R_6 = H con un halogenuro de alquilo(C_1-C_4), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

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

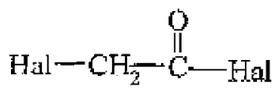
Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se aíslan en forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

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



(XXIII)

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



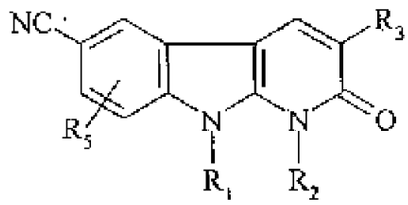
(XXIV)

en la que Hal representa un átomo de halógeno, según las condiciones de la reacción de Friedels y Craft. De esta manera, la reacción se realiza en presencia de

un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

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

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



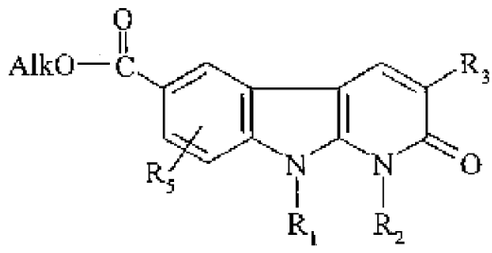
(XV)

en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con O,O'-dietilditiofosfato, en una mezcla de N-metilpirrolidin-2-ona y agua, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

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

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en WO 2004/041817.

Los compuestos de fórmula (VII) se preparan por hidrólisis clásica de los compuestos de fórmula:



(XXV)

en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), y Alk representa alquilo (C_1-C_2). La reacción se realiza por acción de una base tal como hidróxido de potasio, en un disolvente tal como metanol o etanol, mezclado con agua, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (X) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (II) con hexametilentetramina, en un disolvente tal como cloroformo, a temperatura ambiente, seguido de una hidrólisis ácida.

Los compuestos de fórmula (XI) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

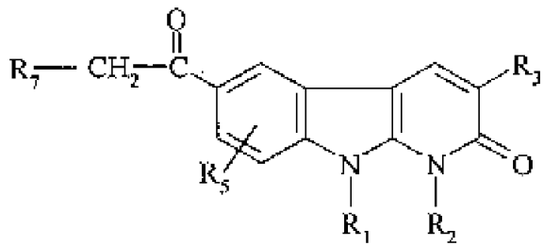
Los compuestos de fórmula (XIII) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (XV) con NaH_2PO_2, en presencia de una base tal como piridina, de un ácido tal como ácido acético y de un catalizador tal como níquel de Raney® a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Los compuestos de fórmula (XIV) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (VI) con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XV) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en WO 2004/041817.

Los compuestos de fórmula (XVI) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (VII) con propargilamina según los métodos de acoplamiento peptídico descritos anteriormente.

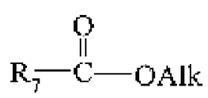
Los compuestos de fórmula (XVII) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula:



(XXVI)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con el reactivo de Bredereck (terc-butoxibis(dimetilamino)metano) en caliente.

Los compuestos de fórmula (XVIII) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (XXVI) en la que R_7 = H con un compuesto de fórmula:



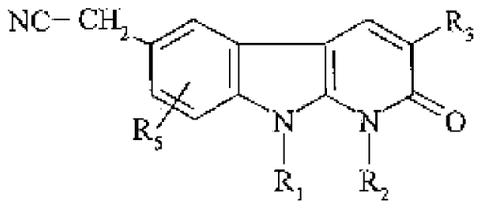
(XXVII)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), y Alk representa alquilo(C_1-C_4) en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XIX) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (XX) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (II) con cianuro de potasio, en un disolvente tal como etanol mezclado con agua y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

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



(XXVIII)

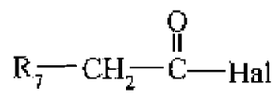
en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con el reactivo de Bredereck en caliente.

Los compuestos de fórmula (XXII) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (VI) con (trimetilsilil)acetileno, en presencia de Pd(PPh3)4, en un disolvente tal como pirrolidina, a una temperatura de 150°C, seguido de una hidrólisis básica.

Los compuestos de fórmula (XXIII) y (XXV) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en WO2004/041817.

Los compuestos de fórmula (XXIV) y (XXVII) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (XXVI) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (XXIII) con los compuestos de fórmula:

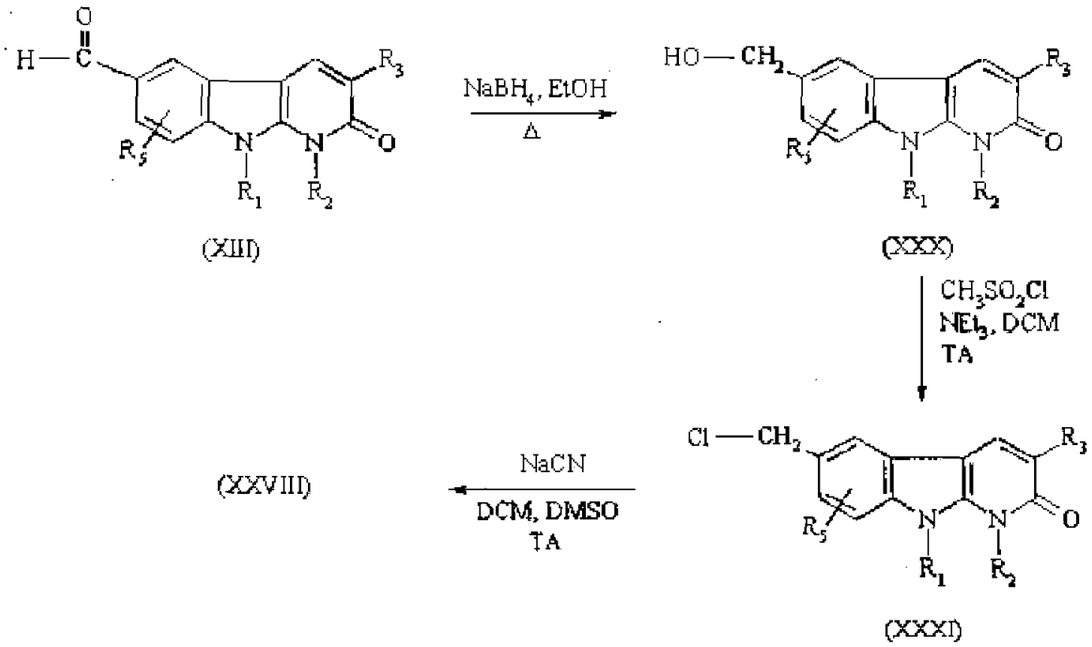


(XXIX)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se preparan según el ESQUEMA I siguiente:

ESQUEMA 1



(XIII) (XXX) (XXXI) (XXVIII)

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

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

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos corresponden a los mostrados en la tabla 1 siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

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

DIPEA: diisopropiletilamina

TEA: trietilamina

DMF: dimetilformamida

EP : éter de petróleo

NMP : N-Me pirrolidin-2-ona

LAH: hidruro de litio y de aluminio

THF: tetrahidrofurano

Éter: éter dietílico

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

dppp : 1,3-bis (difenilfosfino)propano

iPrOH : propan-2-ol

reactivo de Bredereck : *ter*cbutoxibis(dimetilamino)metano

PyBOP: (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfoniohexafluorofosfato

BrCN : Bromuro de cianógeno

TA: temperatura ambiente

F: punto de fusión

PREPARACIONES

Preparación 1.1

6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) Hidrazida N'-Fenilfórmica.

A una disolución de 20 g de clorhidrato de fenilhidrazina en 150 ml de formiato de metilo y 60 ml de agua, se añaden 25 g de K_2CO_3, se calienta a reflujo durante 1 hora y se deja 12 horas con agitación a TA. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla propan-2-ol/éter de petróleo. Se obtienen 18,8 g del compuesto esperado.

B) N-Metil-N'-fenilacetohidrazida.

Se calienta a reflujo una disolución de 170 ml de $LiAlH_4$ 2M en THF, se añade lentamente una suspensión de 18,8 g del compuesto de la etapa precedente en 120 ml de THF y se mantiene el reflujo durante 15 horas. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo, se añaden, gota a gota, 6 ml de agua y 20 ml de NaOH 1N, se filtran las sales minerales, se lavan con AcOEt y se concentra el filtrado en vacío. Se recoge el resto en 150 ml de AcOEt, se añade un disolución de 48 g de K_2CO_3 en 100 ml de agua, después 11 ml de anhídrido acético y se deja 2 horas con agitación a TA. Después de decantar, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con éter de petróleo

y se filtra con succión el producto cristalizado formado. Se obtienen 19,9 g del compuesto esperado.

C) Clorhidrato de N-[1,3-dihidro-2*H*-indol-2-iliden]metanamina.

Se calienta a 80°C durante 16 horas una disolución de 19,9 g del compuesto de la etapa precedente en 80 ml de $POCl_3$. Después de enfriar a TA, se añade éter, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se recoge el precipitado en 60 ml de EtOH, se calienta a reflujo durante 4 horas, se filtra con succión el precipitado y se lava con éter. Se obtienen 12 g del compuesto esperado.

D) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 110°C durante 15 minutos una disolución de 5 g del compuesto de la etapa precedente en 25 ml de AcOH, se añaden 7,5 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a 110°C durante 16 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla propan-2-ol/éter de petróleo (50/50 ; v/v). Se obtienen 7,8 g del compuesto esperado.

E) 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 2 g del compuesto de la etapa precedente en 60 ml de DCM, se añaden 3,1 g de $AlCl_3$, después 1 ml de cloruro de bromoacetilo y se deja 1 hora con agitación a 0°C. Se vierte la mezcla de reacción en hielo, se extrae con AcOEt y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (50/50 ; v/v) y con AcOEt. Se obtienen 1,2 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 4,94: s: 2H; 7,44-7,48: m: 2H; 7,59: d: 1H; 7,70: s: 1H; 7,90: d: 1H; 8,32: s: 1H; 8,68: s: 1H; 12,61: s: 1H.

Preparación 1.2

6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) N,1-Dimetil-1*H*-indol-2-amina.

Este compuesto se prepara según los modos operativos descritos en WO 2004/041817, F = 249°C.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una disolución de 3 g del compuesto de la etapa precedente en 15 ml de AcOH, se añaden 4,2 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se añade

agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH y con AcOEt. Se obtienen 4,1 g del compuesto esperado.

C) 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 1,2 g del compuesto de la etapa precedente en 40 ml de DCM, se añaden 1,8 g de $AlCl_3$, después, gota a gota, 0,6 ml de cloruro de bromoacetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en hielo, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v) y con AcOEt. Se obtiene 1 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,19: s: 3H; 4,93: s: 2H; 7,41-7,49: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,75: d: 1H; 7,91: dd: 1H; 8,34: s: 1H; 8,67: d: 1H.

Preparación 1.3

6-(Cloroacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 0,7 g del compuesto de la etapa B de la Preparación 1.2 en 25 ml de DCM, se añaden 1,04 g de $AlCl_3$ y, gota a gota, 0,19 ml de cloruro de cloroacetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en hielo, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v) y con AcOEt y finalmente con la mezcla AcOEt/MeOH/NH_3 (90/10/1 ; v/v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla AcOEt/ciclohexano (25/75; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,56 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,03: s: 3H; 4,21: s: 3H; 5,22: s: 2H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,70: d: 1H; 7,76: d: 1H; 7,91: dd: 1H; 8,35: s: 1H; 8,66: s: 1H.

Preparación 1.4

6-Bromo-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b] indol-2-ona.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el Ejemplo 114 en WO 2004/041817, F = 386°C (dec.).

Preparación 1.5

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

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

A una disolución de 5 g de clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina en 40 ml de ácido acético se añaden 2,7 g de acetato de sodio y se calienta a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se recoge el resto con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. El resto se tritura en una mezcla EP/AcOEt (90/10 ; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 4,8 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: $CDCl_3$ (300 MHz) : δ (ppm): 1,92: s: 3H; 6,75: d: 2H; 7,53: d: 2H; 8,25: s: 1H; 9,76: s: 1H.

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

A una suspensión de 2,8 g de NaH al 60 % en aceite en 50 ml de DMF se añade, gota a gota y a TA, una disolución de 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DMF y se deja con agitación hasta el fin de la liberación de los gases. Se añaden 6,8 ml de yoduro de metilo y se deja con agitación durante 2 horas a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto en EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 4,5 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: $CDCl_3$ (300 MHz) : δ (ppm): 2,04: s: 3H; 3,03: s: 3H; 3,21: s: 3H; 6,70: d: 3H; 7,57: d: 2H.

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

Se calienta a 75°C durante 1 hora 30 minutos una disolución de 4,0 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de $POCl_3$. Después de enfriar a TA se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se obtienen 3,4 g del compuesto esperado.

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

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 4 ml de ácido acético, se añaden 0,43 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado beige formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y se concentra en vacío el disolvente. Se obtienen 0,5 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,21: s: 3H; 7,42-7,51: m: 2H; 7,66-7,70: m: 2H; 7,83: d: 1H; 8,31: s: 1H; 8,42: s: 1H.

Preparación 1.6

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

A una disolución de 0,5 g del compuesto de la Preparación 1.5 en 10 ml de NMP y 1,5 ml de agua se añaden 0,4 ml de O,O'-dietilditiofosfato y se calienta a 90°C durante una noche. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y con la mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se recoge el precipitado con MeOH y se concentra el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) hasta (98/2; v/v). Se obtienen 0,41 g del compuesto esperado.

Preparación 1.7

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

A una disolución de 0,45 g del compuesto de la Preparación 1.5 en 30 ml de piridina, 10 ml de ácido acético y 6 ml de agua, se añaden 3,4 g de NaH_2PO_2 y 1,7 ml de níquel de Raney® y se calienta a 65°C durante 36 horas. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y se concentra en vacío el filtrado. Se recoge el resto con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con una mezcla AcOEt/EP (50/50 ; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado, F = 284°C.

Preparación 1.8

2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-3-(dimetilamino)acrilonitrilo.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,5 g del compuesto de la Preparación 1.7 en 15 ml de EtOH se añaden 0,06 g de $NaBH_4$ y se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a TA, se añade 1 ml de NaOH 6N y se concentra en vacío. Se tritura el resto con agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,49 g del compuesto esperado.

B) 6-(Clorometil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,49 g del compuesto de la etapa precedente y 0,53 ml de trietilamina en 10 ml de DCM se añaden 0,27 ml de cloruro de metanosulfonilo y se deja 3 días horas con agitación a TA. Se cromatografía la mezcla de reacción en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se obtienen 0,4 g del compuesto esperado.

C) [3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]acetonitrilo.

A una mezcla de 0,2 g del compuesto de la etapa precedente y 0,049 g de NaCN en 2 ml de DCM se añaden, gota a gota, 3 ml de DMSO y se deja una noche con agitación a TA. Se añade agua y AcOEt, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con MeOH y se evapora en vacío. Se obtienen 0,18 g del compuesto esperado.

D) 2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-3-(dimetilamino)acrilonitrilo.

Se calienta a 100°C durante una noche una mezcla de 0,18 g del compuesto de la etapa precedente y 5 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriar a TA, se añade EP y agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y con la mezcla EP/propan-2-ol (50/50 ; v/v). Se recoge el precipitado en MeOH y se evapora en vacío. Se obtienen 0,15 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,19: s: 6H; 4,00: s: 3H; 4,13: s: 3H; 7,22-7,26: dd: 1H; 7,39-7,46: m: 3H; 7,54: d: 1H; 7,68: s: 1H; 7,80: s: 1H; 8,18: s: 1H.

Preparación 1.9

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 1,5 g del compuesto de la etapa D de la Preparación 1.1 en 60 ml de DCM, se añaden 2,33 g de $AlCl_3$ y 0,624 ml de cloruro de acetilo y se deja 2 horas con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en hielo, se extrae con DCM, se filtra con succión el precipitado formado, se extrae el filtrado con DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora en vacío. Se

juntan el resto y el precipitado, se trituran en la mezcla MeOH/éter y se filtra con succión. Se obtienen 1,36 g del compuesto esperado.

B) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 1 g del compuesto de la etapa precedente en 13 ml de DMF se añaden 0,311 g de NaH al 60 % en aceite y 0,69 ml de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo y se deja 5 horas con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de NaCl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con ciclohexano y con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10 ; v/v) hasta (50/50; v/v). Se obtienen 0,639 g del compuesto esperado.

C) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100°C durante una noche una disolución de 0,25 g del compuesto de la etapa precedente en 5 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriar a TA, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con EP y se seca. Se obtienen 0,236 g del compuesto esperado.

Preparación 1.10

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

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

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 10 g de 4-yodofenilhidrazina en 80 ml de ácido acético. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto con agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). Se obtienen 9 g del compuesto esperado.

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

A una suspensión de 3,9 g de NaH al 60 % en aceite en 50 ml de DMF, se añade una disolución de 9 g del compuesto de la etapa precedente en 30 ml de DMF y se deja 5 minutos con agitación a TA. A continuación, se añaden 6,1 ml de yoduro de metilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se

evapora el disolvente en vacío. Se tritura el resto aceitoso en EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 6,7 g del compuesto esperado.

C) Clorhidrato de N-[5-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-iliden)metanamina.

Se calienta a 80°C durante 16 horas una mezcla de 6,7 g del compuesto de la etapa precedente y 50 ml de $POCl_3$. Después de enfriar a TA, se añade éter, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se recoge el precipitado en 20 ml de EtOH y se calienta a reflujo durante 5 horas. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se obtienen 4,4 g del compuesto esperado.

D) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-yodo-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una disolución de 1,4 g del compuesto de la etapa precedente en 8 ml de ácido acético, se añaden 1,2 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla AcOEt/ciclohexano (25/75; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 1,3 g del compuesto esperado, F = 223-225°C.

E) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,4 g del compuesto de la etapa precedente en 15 ml de NMP se añaden 0,5 g de Cu_2O y se desgasea la mezcla de reacción por burbujeo de argón durante 30 minutos. Se añaden 0,075 g de acetato de Paladio (II), 0,273 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 0,64 ml de tributil(1-etoxivinil)estaño y se calienta a 80°C durante 8 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de HCl 1N, se deja 10 minutos con agitación y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se tritura el producto obtenido en una mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,15 g del compuesto esperado, F = 254-255°C.

F) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100°C durante una noche una disolución de 0,5 g del compuesto de la etapa precedente en 5 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con EP. Se obtienen 0,575 g del compuesto esperado.

Preparación 1.11

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

Se hace burbujear durante 5 minutos CO en una disolución de 1,28 g del compuesto de la etapa D de la Preparación 1.10, 0,055 g de $PdCl_2(PPh_3)_2$ y 2,24 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametil disilazano en 8,5 ml de DMF y se calienta a 80°C durante 12 horas en atmósfera de CO. Después de enfriar a TA, se añaden 1,39 ml de MeOH y se deja 10 minutos con agitación. Se vierte la mezcla de reacción en 56 ml de H_2SO_4 2N, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua y con AcOEt. Se extrae el filtrado con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el precipitado y el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20 ; v/v). Se obtienen 0,6 g del compuesto esperado.

RMN ^1H: $CDCl_3$ (300 MHz) : δ (ppm): 4,09: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,28-7,45: m: 3H; 7,50: d: 1H; 7,79: dd: 1H; 8,02: s: 1H; 8,25: d: 1H.

Preparación 1.12

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

Se enfría a 5°C una disolución de 0,3 g del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.10 en 4 ml de DMF, se añaden 0,036 g de NaH al 60 % en aceite y 0,1 g de oxalato de dimetilo, se deja 1 hora con agitación a TA y se calienta a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, se añade una disolución de HCl 2,4N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,46 g del compuesto esperado que se utiliza tal cual.

Preparación 1.13

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b] indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 0,9 g del compuesto de la etapa B de la Preparación 1.2 en 50 ml de DCM, se añaden, en pequeñas fracciones, 1,34 g de $AlCl_3$ y, gota a gota, 0,5 ml de cloruro de propionilo y se deja 2 horas con agitación a 0°C. Se vierte la mezcla de reacción en hielo, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con una mezcla EP/AcOEt (90/10 ; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,65 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100°C durante 16 horas una mezcla de 0,6 g del compuesto de la etapa precedente y 2 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriar a TA se vuelve a añadir EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,63 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 2,04: s: 3H; 2,98: s: 6H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 6,89: s: 1H; 7,26: d: 1H; 7,44: m: 2H; 7,59: d: 1H; 7,68: s: 1H; 7,89: s: 1H; 8,29: s: 1H.

Preparación 1.14

1-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]butano-1,3-diona.

Se deja 10 minutos con agitación una mezcla de 0,052 g de NaH al 60 % en aceite y 0,12 ml de AcOEt en 2 ml de THF y se añade una disolución de 0,246 g del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.10, 2 gotas de EtOH y 0,0035 g de dibenzo-18-crown-6 en 2 ml de THF y se calienta a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se añade una disolución de HCl 1N, se extrae con AcOEt y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,242 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 2,17: s: 2H; 2,25: s: 1H; 4,02: s: 3H; 4,20: s: 3H; 6,63: s: 1H; 7,40-7,52: m: 2H; 7,67-7,80: m: 2H; 7,85-7,95: m: 1H; 8,36: d: 1H; 8,62: d: 1H.

Preparación 1.15

3-(2,4-Diclorofenil)-6-etinil-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se hace burbujear argón durante 5 minutos en una disolución de 0,5 g del compuesto de la etapa D de la Preparación 1.10, 0,161 ml de (trimetilsilil)acetileno y 0,06 g de Pd $(PPh_3)_4$ en 5 ml de pirrolidina y se calienta a 150°C en un microondas. Se cromatografía la mezcla de reacción en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (70/30 ; v/v). Se obtienen 0,292 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-etinil-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,29 g del compuesto de la etapa precedente en 6,7 ml de THF, 1,7 ml de MeOH y 0,3 ml de agua se añaden 0,079 g de KOH y se deja 3 horas con agitación a TA. Se concentra en vacío y se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt /ciclohexano (80/20; v/v) Se tritura el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado, F = 184-185°C.

Preparación 1.16

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

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

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

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

Se ponen en suspensión 2,95 g de NaH al 95 % en 90 ml de DMF y se añaden, gota a gota, 8,135 g del compuesto de la etapa precedente en disolución en la cantidad mínima posible de DMF, y después de algunos minutos se añaden, gota a gota, 9,75 ml de yoduro de metilo. Se agita 1 hora a TA. Se vierte el medio sobre una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl, se seca y se evapora para rendir 5,4 g del compuesto esperado.

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

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

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

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

Se calienta durante 2 horas a 100°C una mezcla de 25,47 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 27,4 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo en 100 ml de ácido acético. Se vierte la mezcla de reacción caliente en 500 ml de una mezcla agua/hielo, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, después con éter y se seca. Se obtienen 22 g del compuesto esperado.

E) Ácido 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carboxílico.

A una mezcla de 9,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de MeOH se añade una disolución de 5,14 g de KOH en pastillas en 90 ml de agua y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a TA en un baño de hielo, se acidifica la mezcla de reacción hasta pH = 1 mediante la adición de una disolución de HCl 5N, diluyendo con agua para permitir la agitación. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 9,1 g del compuesto esperado.

Preparación 1.17

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-N-prop-2-in-1-il-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b] indol-6-carboxamida.

Se deja una noche con agitación a TA una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.16, 0,038 ml de propargilamina, 0,285 g de PyBOP y 0,096 ml de DIPEA en 7 ml de DCM y 1,3 ml de DMF. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto con una disolución saturada de NH_4Cl, se extrae con ACOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto en una mezcla MeOH / DCM y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado.

EJEMPLO 1: Compuesto N°1

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,5 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 3 ml de NMP se añaden 0,08 g de tioacetamida y se calienta a 150°C durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, se vuelve a añadir agua y AcOEt, se decanta, se lava la

fase orgánica con una disolución saturada de NH_4Cl, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con una mezcla MeOH/EP (50/50 ; v/v), se filtra con succión el precipitado formado y se lava con AcOEt. Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado, F > 350°C (dec.).

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 2,72: s: 3H; 3,70: s: 3H; 7,46-7,52: m: 3H; 7,69: s: 1H; 7,77-7,85: m: 2H; 8,25: s: 1H; 8,44: s: 1H; 12,21: s: 1H.

EJEMPLO 2: Compuesto N°2

6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 7 ml de MeOH se añaden 0,04 g de tiourea y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se filtra con succión el precipitado formado, se tritura en una disolución saturada de K_2CO_3, se filtra con succión, se lava con agua y con la mezcla propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). Se obtienen 0,17 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 7,06: s: 1H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,57: s: 2H; 7,70: s: 1H; 8,19: s: 1H; 8,25: s: 1H; 8,60-8,85: sb : 2H; 12,40: s: 1H.

EJEMPLO 3: Compuesto N° 3

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]1,3-tiazol-2-il]metilo.

A una disolución de 0,33 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 15 ml de EtOH se añaden 0,12 g de pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo y se calienta a reflujo durante 3 días. Se recoge la mezcla de reacción en DCM y MeOH y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se obtienen 0,18 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,016 g de sodio en 10 ml de MeOH se añade una suspensión de 0,18 g del compuesto de la etapa precedente en 5 ml de MeOH y se deja 16 horas con agitación a TA. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía

el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10 ; v/v). Se obtienen 0,06 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,69: s: 3H; 4,80: s: 2H; 6,11: m: 1H; 7,46-7,52: m: 3H; 7,69: s: 1H; 7,82: d: 1H; 7,88: s: 1H; 8,25: s: 1H; 8,44: s: 1H; 12,20: s: 1H.

EJEMPLO 4: Compuesto N°4

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 2 ml de NMP se añaden 0,064 g de acetamida y se calienta a 150°C durante 2 horas. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en 5 ml de MeOH, se tritura, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con EP. Se obtienen 0,12 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 2,45: s: 3H; 3,67: s: 3H; 7,44-7,52: m: 3H; 7,60: d: 1H; 7,67: s: 1H; 8,20-8,34: m: 3H; 12,18: s: 1H.

EJEMPLO 5: Compuesto N° 5

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) Clorhidrato de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja 20 horas con agitación a TA una mezcla de 0,845 g del compuesto de la Preparación 1.1 y 0,255 g de hexametilentetramina en 13 ml de cloroformo. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con DCM y con éter. Se recoge el precipitado en 3,5 ml de EtOH, se añaden 0,395 ml de HCl al 37 %, y se calienta a 50°C durante 16 horas. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca en vacío. Se obtienen 0,547 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,5 g del compuesto de la etapa precedente en 10 ml de ortoacetato de trietilo se añaden 6 mg de ácido *para*toluensulfónico monohidrato y se calienta a 140°C durante 45 minutos. Después de enfriar a TA, se disuelve la mezcla de reacción con DCM y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con

AcOEt y con la mezcla AcOEt/MeOH (97/3 ; v/v). Se obtienen 0,045 g del compuesto esperado, F = 338-340°C.

EJEMPLO 6: Compuesto N°6

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 20 ml de MeOH se añaden 0,047 g de tioacetamida y se calienta a reflujo durante 48 horas. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con EP. Se disuelve el precipitado en DCM y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (99/1 ; v/v). Se obtienen 0,13 g del compuesto esperado, F = 253-254°C.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 2,70: s: 3H; 3,99: s: 3H; 4,15: s: 3H; 7,44: m: 2H; 7,62-7,67: m: 2H; 7,79: s: 1H; 7,86: d: 1H; 8,26: s: 1H; 8,43: s: 1H.

EJEMPLO 7: Compuesto N° 7

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[(2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 10 ml de MeOH se añaden 0,045 g de N-metiltiourea y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v). Se obtienen 0,19 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,03: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,08: s: 1H; 7,42-7,48: m: 2H; 7,70-7,72: m: 3H; 8,23: s: 1H; 8,30: s: 1H.

EJEMPLO 8: Compuesto N° 8

Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo.

A una disolución de 0,45 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 20 ml de EtOH se añaden 0,25 g de pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo y se calienta a reflujo durante 3 días. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla MeOH/EP (50/50 ; v/v). Se disuelve el precipitado en DCM y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (99/1 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en EP y se filtra con succión el precipitado. Se obtienen 0,4 g del compuesto esperado, F = 193-195°C.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 1,23: s: 9H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,46: s: 2H; 7,47: s: 2H; 7,68: s: 2H; 7,89: m: 1H; 8,04: s: 1H; 8,28: s: 1H; 8,48: s: 1H.

EJEMPLO 9: Compuesto N°9

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,017 g de sodio en 20 ml de MeOH se añaden 0,2 g del compuesto N° 8 y se deja 6 horas con agitación a TA. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y con una mezcla propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v) y con DCM. Se obtienen 0,16 g del compuesto esperado, F = 261-262°C.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 4,80: s: 2H; 6,12: s: 1H; 7,46: s: 2H; 7,64-7,69: m: 2H; 7,88-7,92: m: 2H; 8,28: s: 1H; 8,46: s: 1H.

EJEMPLO 10: Compuesto N°10

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,13 g del compuesto N° 9 en 10 ml de DMF se añaden 0,02 g de NaH al 60 % en aceite y se deja 30 minutos con agitación a TA. A continuación, se añaden 0,05 ml de yodoetano y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido con EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,1 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 1,20: t: 3H; 3,64: q : 2H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 4,81: s: 2H; 7,46: s: 2H; 7,65-7,69: m: 2H; 7,89: d: 1H; 7,99: s: 1H; 8,28: s: 1H; 8,47: s: 1H.

EJEMPLO 11: Compuesto N° 11

Ciclopropanocarboxilato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo.

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 9 en 5 ml de piridina se añaden 0,1 ml de cloruro de ciclopropanocarbonilo y se deja 48 horas con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH_4Cl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,105 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 0,91-0,99: m: 4H; 1,77: m: 1H; 4,03: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,44: s: 2H; 7,47: m: 2H; 7,67-7,70: m: 2H; 7,90: d: 1H; 8,05: s: 1H; 8,29: s: 1H; 8,49: s: 1H.

EJEMPLO 12: Compuesto N°12

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 160°C durante 35 minutos una disolución de 0,1 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 1 ml de formamida. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción en una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 0,042 g del compuesto esperado, F = 221-222°C.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,67-7,75: m: 3H; 8,25: s: 1H; 8,32: s: 1H; 8,47: d: 1H: 8,55: s: 1H.

EJEMPLO 13: Compuesto N°13

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,3 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 2 ml de NMP se añaden 0,22 g de acetamida y se calienta a 150°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH_4Cl, con una disolución de HCl 1N, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10 ; v/v). Se obtienen 0,11 g del compuesto esperado, F = 222-223°C.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 2,47: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,16: s: 3H; 7,46: m: 2H; 7,62-7,69: m: 3H; 8,25: s: 1H; 8,26: s: 1H; 8,38: s: 1H.

EJEMPLO 14: Compuesto N°14

6-(2-Amino-1,3-oxazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,3 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 2 ml de NMP se añaden 0,22 g de urea y se calienta a 150°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añade agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado disuelto en MeOH en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se obtienen 0,04 g del compuesto esperado, F = 295-297°C.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,95: s: 3H; 4,10: s: 3H; 6,62: s: 2H; 7,37-7,43: m: 2H; 7,51: s: 2H; 7,63: s: 1H; 7,75: s: 1H; 8,06: s: 1H; 8,13: s: 1H.

EJEMPLO 15: Compuesto N°15

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 2 ml de NMP se añaden 0,39 g de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)acetamida y se calienta a 150°C durante 1 hora 30 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado disuelto en una mezcla AcOEt/DCM en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en la mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90; v/v) y se filtra con succión el precipitado. Se obtienen 0,035 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 4,56: d: 2H; 5,72: t: 1H; 7,47: m: 1H; 7,69: m: 3H; 8,26: s: 1H; 8,30: s: 1H; 8,49: s: 1H.

EJEMPLO 16: Compuesto N°16

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-oxazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,12 g del compuesto N° 15 en 4 ml de DMF se añaden 0,032 g de NaH al 60 % en aceite y se deja 30 minutos con agitación a TA. A continuación, se añaden 0,06 ml de yodoetano y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH_4Cl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el resto con una mezcla AcOEt/EP (20/80 ; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,07 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 1,15: t: 3H; 3,56: q : 2H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 4,58: s: 2H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,67: m: 3H; 8,27: s: 1H; 8,31: s: 1H; 8,53: s: 1H.

EJEMPLO 17: Compuesto N°17

Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-oxazol-2-il]metilo.

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 15 en 4 ml de piridina se añaden 0,14 ml de cloruro de pivaloilo y se deja 2 horas con agitación a TA. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH_4Cl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacio. Se

cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla éter/EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,07 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 1,19: s: 9H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,24: s: 2H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,69: s: 3H; 8,26: s: 1H; 8,56: s: 1H.

EJEMPLO 18: Compuesto N°18

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) Clorhidrato de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en la etapa A del Ejemplo 5 a partir del compuesto de la Preparación 1.2.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en la etapa B del Ejemplo 5, F = 239-240°C.

EJEMPLO 19: Compuesto N°19

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) N-[2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxoetil]-2-etoxiacetamida.

Se deja 16 horas con agitación a TA una mezcla de 0,25 g del compuesto de la etapa A del Ejemplo 18, 0,058 ml de ácido etoxiacético, 0,318 g de PyBOP y 0,29 ml de DIPEA en 3 ml de DCM. Se añade una disolución saturada de NH_4Cl, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt y después con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 0,268 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja 20 horas con agitación a TA una disolución de 0,268 g del compuesto de la etapa precedente en 0,5 ml de H_2SO_4 concentrado. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla

AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v) y con AcOEt. Se obtienen 0,04 g del compuesto esperado, F = 179-180°C.

EJEMPLO 20: Compuesto N° 20

6-(3-Amino-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

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

A una disolución de 0,7 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 11 ml de EtOH y 2 ml de agua se añaden 0,19 g de KCN y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se filtra con succión el precipitado formado, se disuelve en una mezcla MeOH/AcOEt y se cromatografía en gel de silice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25 ; v/v) y con AcOEt. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado.

B) 6-(3-Amino-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la etapa precedente en 10 ml de EtOH se añaden 0,2 ml de hidrazina monohidrato y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se cromatografía la mezcla de reacción en gel de sílice eluyendo con AcOEt y con la mezcla AcOEt/MeOH/NH_3 (90/10/0,2 ; v/v/v). Se obtienen 0,05 g del compuesto esperado, F = 284-286°C.

EJEMPLO 21: Compuesto N°21

6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,25 g del compuesto de la Preparación 1.3 en 12 ml de MeOH se añaden 0,053 g de tiourea y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con una disolución saturada de K_2CO_3, con MeOH y con una mezcla AcOEt/EP (50/50 ; v/v). Se obtienen 0,18 g del compuesto esperado, F = 272-273°C.

EJEMPLO 22: Compuesto N°22

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,25 g del compuesto de la Preparación 1.4 en 10 ml de NMP se añaden 0,37 g de Cu_2O y se desgasea la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añaden 0,055 g de acetato de paladio (II), 0,2 g de 1,3-bis(difenilfosfino) propano y 1 g de 2-(tributilestanil)-1,3-tiazol y se calienta a 100°C

durante 16 horas. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de AcOH al 30 %, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en AcOEt y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,06 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 7,46-7,88: m: 7H; 8,37: s: 1H; 8,50: s: 1H; 12,37: s: 1H.

EJEMPLO 23: Compuesto N°23

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una suspensión de 0,35 g de NaH al 60 % en aceite en 10 ml de DMF se añaden 0,25 g del compuesto N° 22 y se deja con agitación a TA hasta que se detiene la eliminación gaseosa. A continuación, se añaden 0,07 ml de yoduro de metilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en una mezcla AcOEt/ciclohexano (25/75; v/v), se filtra con succión el precipitado formado y se lava con EP.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,04: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69-7,75: m: 3H; 7,88-7,94: m: 2H; 8,41: s: 1H; 8,51: s: 1H.

EJEMPLO 24: Compuesto N°24

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfrían a -15°C 10 ml de H_2SO_4 concentrado, se añaden 0,6 g del compuesto de la Preparación 1.5 y 0,092 ml de alcohol propargílico y se deja 3 horas con agitación a 0°C y una noche a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla hielo/H_2O, se añade Na_2CO_3 hasta pH = 7, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt y después con la mezcla AcOEt/MeOH (99/1; v/v). Se recoge el producto obtenido en la mezcla propan-2-ol/EP (50/50 ; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,015 g del compuesto esperado, F = 258-261°C.

EJEMPLO 25: Compuesto N°25

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

En un tubo sellado, se calienta a 80°C durante una noche una mezcla de 0,2 g del compuesto de la preparación 1.6 y 3 ml de cloroacetona. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NaHCO3, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y con la mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,175 g del compuesto esperado, F = 255-257°C.

EJEMPLO 26: Compuesto N°26

6-(4-Amino-1,3-tiazol-2-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.6 y 0,04 ml de bromoacetonitrilo en 5 ml de acetonitrilo. Después de enfriar a TA, se añade MeOH y se concentra en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla EP/MeOH/éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,06 g del compuesto esperado, F > 300°C (dec.).

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,39: s: 2H; 5,87: s: 1H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,60-7,70: m: 3H; 8,35-8,39: m: 2H.

EJEMPLO 27: Compuesto N°27

6-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una suspensión de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.6 en 6 ml de 1,4-dioxano se añaden 0,073 g de 1,3-dicloroacetona y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, se concentra en vacío, se recoge el resto en agua y con una mezcla éter/MeOH (50/50 ; v/v), con éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado en gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se recoge el producto obtenido en éter y se filtra con succión. Se obtienen 0,145 g del compuesto esperado , F = 277-281°C (dec.).

EJEMPLO 28: Compuesto N°28

6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 6-[4-(Azidometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,4 g del compuesto N° 27 en 15 ml de DMSO se añaden 0,16 g de NaN_3 y se calienta a 50°C durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado en una mezcla AcOEt/MeOH y se concentran los disolventes en vacío. Se tritura el resto en una mezcla éter/MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,33 g del compuesto esperado.

B) 6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se hidrogena durante 24 horas a TA y bajo 4 bares de presión, una mezcla de 0,33 g del compuesto de la etapa precedente y 0,033 g de Pd/C al 10 % en 10 ml de MeOH y 40 ml de ácido acético. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y se concentra en vacío el filtrado. Se recoge el resto con una disolución saturada de K_2CO_3, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH/trietilamina (95/5/1; v/v/v). Se tritura el producto obtenido en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,12 g del compuesto esperado, F = 261-266°C.

EJEMPLO 29: Compuesto N°29

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 27 en 3 ml de DMF se añaden 0,068 g de K_2CO_3 y 0,021 ml de pirrolidina y se calienta a 80°C durante una noche. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de HCl 1N, se lava la fase acuosa con AcOEt, se alcaliniza mediante la adición de una disolución de NaOH 2N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se tritura el resto en agua, se filtra con succión el precipitado formado, se recoge en MeOH y se concentra el disolvente en vacío. Se disuelve el resto en una mezcla MeOH/piridina y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/MeOH/NH_4OH 28 % (89/10/1 ; v/v/v). Se tritura el producto obtenido en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,03 g del compuesto esperado, F = 222-226°C.

EJEMPLO 30: Compuesto N°31

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

A una suspensión de 0,16 g del compuesto de la Preparación 1.6 en 6 ml de 1,4-dioxano se añaden 0,07 g de 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, se concentra la mezcla de reacción en vacío, se tritura el resto en agua y con una mezcla EP/propan-2-ol (50/50 ; v/v), y con una mezcla éter/MeOH (50/50 ; v/v), y con éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,145 g del compuesto esperado, F = 198-201°C.

EJEMPLO 31: Compuesto N°32

Ácido [2-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-4-il]acético.

A una disolución de 0,345 g del compuesto N° 31 en 10 ml de MeOH y 3,5 ml de agua se añaden 0,168 g de hidróxido de litio monohidrato y se calienta a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de NaOH 2N, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acidifica mediante la adición de una disolución de HCl 6N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/MeOH/AcOH (94,5/5/0,5; v/v/v) y (89/10/1 ; v/v/v). Se obtienen 0,09 g del compuesto esperado, F = 234-239°C.

EJEMPLO 32: Compuesto N°33

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,145 g del compuesto de la Preparación 1.7 en 4 ml de MeOH se añaden 0,073 g de 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno y 0,062 g de K_2CO_3 y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto en agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se cromatografía el precipitado en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20 ; v/v) y con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en una mezcla MeOH/DCM, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,048 g del compuesto esperado, F = 170-174°C.

EJEMPLO 33: Compuesto N°34

6-(3-Amino-1*H*-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,15 g del compuesto de la Preparación 1.8 en 5 ml de MeOH, se añaden 0,044 ml de hidrazina monohidrato y 0,029 ml de ácido acético y

se calienta a reflujo durante una noche. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se disuelve el resto en una mezcla DCM/AcOEt y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt y con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v) y después con la mezcla AcOEt/MeOH/trietilamina (90/10/2 ; v/v/v). Se tritura el producto obtenido en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,05 g del compuesto esperado, F = 240-245°C.

EJEMPLO 34: Compuesto N°35

3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 3 horas una disolución de 0,236 g del compuesto de la Preparación 1.9 y 0,043 g de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de MeOH. Después de enfriar a TA, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 0,147 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100° C durante 3 días una mezcla de 0,147 g del compuesto de la etapa precedente, 10 ml de HCl 3M y 5 ml de THF. Después de enfriar a TA, se alcaliniza mediante la adición de una disolución de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, y se concentra la fase orgánica en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (50/50 ; v/v) con AcOEt y después con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5; v/v). Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH y con éter. Se obtienen 0,053 g del compuesto esperado, F = 320-323°C.

EJEMPLO 35: Compuesto N°36

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 24 horas una disolución de 0,208 g del compuesto de la Preparación 1.9 y 0,068 ml de hidrazina monohidrato en 4 ml de MeOH. Después de enfriar a TA, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con EP y se seca. Se obtienen 0,149 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100° C durante 2 días una mezcla de 0,098 g del compuesto de la etapa precedente, 6,7 ml de HCl 3M y 3,3 ml de THF. Después de enfriar a TA, se alcaliniza mediante la adición de una disolución de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, y se concentra la fase orgánica en vacio. Se recoge el resto con MeOH, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con MeOH y con éter. Se obtienen 0,02 g del compuesto esperado, F = 246-250°C.

EJEMPLO 36: Compuesto N°37

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,099 g del compuesto de la etapa A del Ejemplo 35 en 2 ml de DMF se añaden 0,011 g de NaH al 60 % en aceite y 0,017 ml de yodometano y se deja una noche con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacio. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (60/40 ; v/v) y con AcOEt. Se obtienen 0,111 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100° C durante 4 días una mezcla de 0,111 g del compuesto de la etapa precedente, 7,4 ml de HCl 3M y 3,7 ml de THF. Después de enfriar a TA, se alcaliniza mediante la adición de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacio. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20 ; v/v) y con AcOEt. Se obtienen 0,028 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (400 MHz) : 3,7s: 3H; 3,95: s: 3H; 6,65: s: 1H; 7,40-7,50: m: 2H; 7,55-7,70: m: 3H; 7,75: d: 1H; 8,15: s: 1H; 8,25: s: 1H; 10,70: se :1H.

EJEMPLO 37: Compuesto N°38

3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante una noche una disolución de 0,15 g del compuesto de la Preparación 1.9 y 0,118 g de oxalato de etilhidrazina en 5 ml de MeOH. Después de enfriar a TA, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,158 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100° C durante 3 días una mezcla de 0,158 g del compuesto de la etapa precedente, 10ml de HCl 3M y 5 ml de THF. Después de enfriar a TA, se alcaliniza mediante la adición de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en MeOH y se deja una noche en cristalización. Se filtra con succión el producto cristalizado formado, se lava con MeOH y con éter. Se obtienen 0,045 g del compuesto esperado, F = 255-258°C.

EJEMPLO 38: Compuesto N° 39

3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja 48 horas con agitación a TA una mezcla de 0,221 g del compuesto de la Preparación 1.10, 0,042 ml de ácido acético y 0,051 g de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de MeOH. Se concentra en vacío, se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de $NaHCO_3$, con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se tritura el producto obtenido en una mezcla MeOH/DCM/AcOEt y se filtra con succión el precipitado formado, F = 241-242°C.

EJEMPLO 39: Compuesto N°40

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja 48 horas con agitación a TA una mezcla de 0,114 g del compuesto de la Preparación 1.10, 0,021 ml de ácido acético y 0,018 ml de hidrazina monohidrato en 1 ml de MeOH. Se concentra en vacío, se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de $NaHCO_3$, con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se tritura

el producto obtenido en MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,027 g del compuesto esperado, F = 281-282°C.

EJEMPLO 40: Compuesto N°41

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,23 g del compuesto N° 40 en 8 ml de DMF, se añaden 0,033 g de NaH al 60 % en aceite y se deja 5 minutos con agitación a TA. A continuación, se añaden 0,051 ml de yodometano y se deja una noche con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH y con éter. Se obtienen 0,103 g del compuesto esperado.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 3,88: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,19: s: 3H; 6,68: d: 1H; 7,46: m: 2H; 7,61: m: 1H; 7,71: m: 3H; 8,28: s: 2H.

EJEMPLO 41: Compuesto N°42

3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,23 g del compuesto N° 40 en 8 ml de DMF se añaden 0,033 g de NaH al 60 % en aceite y se deja 5 minutos con agitación a TA. A continuación, se añaden 0,065 ml de yodoetano y se deja una noche con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH y con éter.

RMN ^{1}H: DMSO-d_6 (300 MHz): δ (ppm): 1,41: t: 3H; 4,02: s: 3H; 4,16: m: 5H; 6,68: d: 1H; 7,46: m: 2H; 7,61: d: 1H; 7,68: d: 1H; 7,76: m: 2H; 8,29: d: 2H.

EJEMPLO 42: Compuesto N° 43

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 170°C durante una noche una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.11, 0,047 g de 1,3-dioxol-2-ona y 1 g de H_3PO_4. Después de enfriar a TA, se añade agua y AcOEt y se deja 10 minutos con agitación. Después de decantar, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en

vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 0,062 g del compuesto esperado, F = 232-233°C.

EJEMPLO 43: Compuesto N°44

5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo.

A) Ácido 5-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

A una disolución de 0,364 g del compuesto de la Preparación 1.12 en 10 ml de EtOH se añaden 0,04 ml de hidrazina monohidrato y se calienta a reflujo durante 5 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío y se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt y después con el gradiente de una mezcla AcOEt/MeOH/trietilamina (45/45/10 ; v/v/v). Se obtienen 0,27 g del compuesto esperado que se utiliza tal cual.

B) 5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b] indol-6-il]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo.

A una disolución de 0,27 g del compuesto de la etapa precedente en 5 ml de MeOH se añaden 0,1 ml de H_2SO_4 y se calienta a reflujo durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto en una mezcla piridina/MeOH, se tritura, se filtra con succión la parte insoluble y se lava con MeOH. Se cromatografía el filtrado en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 0,068 g del compuesto esperado, F = 290-292°C.

EJEMPLO 44: Compuesto N°45

5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]isoxazol-3-carboxilato de metilo.

A una disolución de 0,364 g del compuesto de la Preparación 1.12 en 5 ml de MeOH se añaden 0,156 g de clorhidrato de hidroxilamina y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío y se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el resto con MeOH, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con MeOH y con éter. Se obtienen 0,037 g del compuesto esperado, F = 280-281°C.

EJEMPLO 45: Compuesto N°46

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(4-metilisoxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una suspensión de 0,3 g del compuesto de la Preparación 1.13 en 7 ml de MeOH se añaden 0,09 g de clorhidrato de hidroxilamina y se deja 48 horas con

agitación a TA. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla ciclohexano/AcOEt (75/25 ; v/v). Se obtienen 0,25 g del compuesto esperado, F = 233-234°C.

EJEMPLO 46: Compuesto N°47

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja una noche con agitación a TA una disolución de 0,12 g del compuesto de la Preparación 1.14 y 0,109 g de hidrazina monohidrato en 3 ml de MeOH. Se disuelve la mezcla de reacción mediante la adición de DCM y de MeOH y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con AcOEt y con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5 ; v/v). Se obtienen 0,09 g del compuesto esperado, F = 309-310°C.

Ejemplo 47: Compuesto N°48

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta en microondas a 190°C durante 30 minutos una mezcla de 0,178 g del compuesto de la Preparación 1.15, 0,410 g de NaN_3 y 0,337 g de NH_4Cl en 5 ml de DMF. Se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (70/30 ; v/v). Se recoge el producto obtenido en una mezcla DCM/MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,031 g del compuesto esperado, F = 274-275°C.

Ejemplo 48: Compuesto N°49

6-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,6 g del compuesto de la Preparación 1.16 en 6 ml de $POCl_3$ se añaden 0,15 g de hidrazina carbotioamida y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se añade agua gota a gota hasta la formación de un precipitado y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se alcaliniza la mezcla mediante la adición de NaOH 1 N, se filtra con succión el precipitado, se recoge en una mezcla DCM / MeOH y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt / MeOH / NH_4OH (95/ 5/ 0,5;v/v/v). Se obtienen 0,065 g del compuesto esperado, F = 321-323°C.

Ejemplo 49: Compuesto N°50

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 120°C durante 4 horas una mezcla de 0,21 g del compuesto de la Preparación 1.17, 0,017 g de acetato de mercurio y 5,5 ml de ácido acético. Se concentra en vacío, se recoge el resto con una disolución saturada de K_2CO_3 , se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con AcOEt y después con la mezcla AcOEt/MeOH (99/1; v/v). Se tritura el producto obtenido en MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,076 g del compuesto esperado, F = 289-292°C.

Ejemplo 50: Compuesto N° 30: el compuesto 30 de la tabla se prepara como se indica para el ejemplo 29

Ejemplo 51: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrito en el ejemplo 39 y de 2-(2-Bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (Collect. Czech. Chem. Commun.; EN; 69; 10; 2004; 1843- 1876).

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 1,30 - 1,51 (m, 4H); 1,51 - 1,75 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,95 - 4,10 (m, 4H); 4,15 (s, 3H); 4,20 (s, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,56 (m, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 3H); 7,57 - 7,65 (d, J = 8,63, 1H) ; 7,70 (d, J = 1,69, 1H) ; 7,75 - 7,85 (m, 2H); 8,29 (m, 2H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Calentar a 45°C durante 16 h una disolución que contiene 311 mg (0,56mmoles) de compuesto A 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona, 2,7 mL de ácido acético, 1,3 mL de THF y 0,7 mL de H2O. Dejar enfriar el medio de reacción, adsorber en sílice y purificar mediante cromatografía flash eluida con AcOEt/ciclohexano 20% con AcOEt 100% y finalmente con AcOEt/MeOH 5%. Recoger el resto en MeOH, filtrar y lavar con MeOH.

Obtención de 147 mg de polvo blanco.

Tf: 239-240°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 3,80 (d, J = 5,08, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (m, 5H); 4,95 (m, 1H); 6,70 (d, J = 2,16, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,62 (d, J = 8,64, 1H); 7,70 (d, J = 1,62, 1H); 7,71 - 7,81 (m, 2H); 8,30 (s, 2H).

EJEMPLO 52: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etil-4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 37 anterior a partir de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-2-metil-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona de la preparación 1.13 anterior y de oxalato de etil hidrazina

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,20 (t, J=7,1, 3H) , 1,94 (s, 3H); 3,97-7,04 (m, 5H); 4,20 (s, 3H); 7,25 (d, J=8,4, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42-7,49 (m, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,74 (d, J=8,4, 1H) ; 7,91 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).

EJEMPLO 53: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 40 anterior a partir de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-2-metil-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona de la prep. 1.13 anterior y de hidrato de hidrazina

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 2,23 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,43-7,57 (m, 4H); 7,67-7,70 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 12, 67 (s, 1H).

EJEMPLO 54: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-isoxazol-5-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 44 anterior a partir de 1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-butano-1,3-diona de la prep. 1.14 y de clorhidrato de hidroxilamina

T°f: 288-289°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,29 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 6,80 (s, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,70 (d, J = 1,93, 1H); 7,75 (d, J = 1,69, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,42 (s, 1H).

EJEMPLO 55: 6-(5-Amino-isoxazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Agitar a 50°C durante 24h y a temperatura ambiente durante 18h una disolución que contiene 300 mg (0,707 mmoles) del compuesto 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-3-oxo-propionitrilo del ejemplo 20A, 238 mg (2,9 mmoles) de acetato de sodio y 152 mg (2,2 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina en 4 mL de CH2Cl2 y 4 mL de MeOH. Concentrar el

medio de reacción adsorbiéndolo en sílice y purificar en columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 20% y con AcOEt 100%.

Obtención de 67 mg de polvo beige.

Tf°: 234-235°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 5,44 (s, 1H); 6,74 (s, 2H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,68 (m, 3H); 8,27 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 56: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etoximetil-oxazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: N-{2-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-2-etoxi-acetamida

Disolver 756 mg (1,73 mmoles) del compuesto Clorhidrato de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 5A anterior, 180 µL (1,90 mmoles) de ácido etoxiacético, 991 mg (1,90 mmoles) de PyBOP y 905 µL (5,2 mmoles) de diisopropiletilamina en 9 mL de CH_2Cl_2. Agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Añadir una disolución saturada de NH_4Cl, extraer con CH_2Cl_2, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y concentrar en vacío. Purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt y con AcOEt/MeOH 3%.

Obtención de 841 mg de un aceite marrón.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,17 - 1,35 (m, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,94 (s, 2H); 4,74 (d, J = 5,34, 2H); 7,40 - 7,52 (m, 2H); 7,59 (d, J = 8,54, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,90 (d, J = 8,51, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,71 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etoximetil-oxazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Agitar a temperatura ambiente durante 20h una disolución del compuesto A, N-{2-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-2-etoxi-acetamida (841 mg, 1,73 mmoles) en 2 mL de H_2SO_4. Añadir H_2O, extraer con EtOAc y CH_2Cl_2 y concentrar sin secar. Adsorber en sílice y purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt. Recoger el resto en Et_2O, filtrar y lavar con una cantidad mínima de Et_2O.

Obtención de 372 mg de polvo beige.

T°f :dec. 320°C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz):1,16 (t, J = 6,99, 3H); 3,52 - 3,62 (q, J = 3,72, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,58 (s, 2H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,70 (d, J = 1,62, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 12,35 (s, 1H).

EJEMPLO 57: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrita en el ejemplo anterior y de yodometano.

Tf°: 286-287°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,28 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,47 (s, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,58 (d, J = 8,61, 1H); 7,69 (m, 2H); 8,23 (d, J = 1,24, 1H); 8,27 (s, 1H).

EJEMPLO 58: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrita en el ejemplo 46 anterior y de yodoetano.

Tf°: 270-272°C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 1,21 - 1,40 (2t, J = 7,18, 3H); 2,20 - 2,32 (2s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,10 (q, J = 7,20, 2H); 4,15 (s, 3H); 6,11 - 6,46 (2s, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,60 (d, J = 8,62, 1H); 7,70 (2d, J = 1,65, 2H); 8,20 - 8,40 (m, 2H)

EJEMPLO 59 éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

A) compuesto A : éster etílico del ácido 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico

Disolver 940 mg (6,4 mmoles) de dietil oxalato en 5 mL de THF anhidro. Añadir 273 mg (6,8 mmoles) de NaH 60% y agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Añadir una disolución de 1,3 g (3,2 mmoles) del compuesto 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona de la prep. 1.2 anterior y 18 mg (0,052 mmoles) de dibenzo 18 crown 6 disuelto en 20 mL de THF anhidro y algunas gotas de EtOH anhidro. Calentar a 70°C bajo argón durante 3 horas. Volver a temperatura ambiente. Añadir AcOEt al medio de reacción y lavar la fase orgánica con una disolución de HCl 1N. Evaporar a sequedad, triturar en agua el producto obtenido y filtrar. Recoger en EtOH y evaporar a sequedad.

Obtención de 1,85 g de polvo naranja.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,32 (t, J=7,08, 3H); 4,03 (s, 3H), 4,21 (s, 3H) ; 4,29-4,36 (q, J=7,07, 2H); 7,30 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,80 (d, J=8,85, 1H); 8,00-8,04 (dd, J=1,74, J=8,77, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

B) éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

Disolver 930 mg (1,85 mmoles) del compuesto A, éster etílico del ácido 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico en 20 mL de etanol absoluto. Añadir 583 mg (5,56 mmoles) de oxalato de etilhidrazina y calentar a reflujo durante una noche. Evaporar a sequedad el medio de reacción y triturar el resto en una disolución de K2CO3 saturada. Filtrar y lavar con agua. Purificación en una columna de sílice eluida con AcOEt.

Obtención de 510 mg de espuma blanca.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,28-1,33 (m, 6H); 4,03 (s, 3H); 4,18-4,32 (m, 7H), 6,83 (s, 1H) ; 7,39-7,50 (m, 3H); 7,69 (d, J=1,93, 1H); 7,76 (d, J=8,57, 1H); 8,07 (d, J=1,33, 1H); 8,32 (s, 1H).

EJEMPLO 60: 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con clorhidrato de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y del éster metílico del ácido 3-Dimetilamino-2-(4-bromo-fenil)-acrilico de la prep.2.10 WO2005/108398

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,24 (m, 2H); 7,58 (m, 3H); 7,75 (dd, J=1,91, J=6,69, 2H) ; 7,93 (d, J=7,24, 1H) ; 8,45 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9A anterior con el Compuesto A, 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 2,65 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,59 (d, J=8,61, 2H); 7,69-7,72 (d, J=8,71, 1H); 7,79 (d, J=8,62, 2H); 7,90 (dd, J=1,70, J=8,67, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,69 (d, J=1,51, 1H).

C) Compuesto C: 3-(4-bromo-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto B, 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 2,96 (bs, 3H); 3,14 (bs, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,00 (d, J=12,27, 1H); 7,60 (t, J=9,11, 3H); 7,72 (d, J=12,25, 1H); 7,79 (d, J=6,71, 2H); 7,89 (dd, J=1,61, J=8,64, 1H); 8,57 (d, J=1,34, 1H); 8,59 (s, 1H).

D) 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto 3-(4-bromo-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrazina monohidrato.

Tf : 347°C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 6,74 (m, 1H); 7,54-7,80 (m, 7H); 8,39-8,54 (m, 2H); 12,80 (s, 1H).

EJEMPLO 61: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etil-5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 450 mg (0,86 mmoles) del compuesto del ejemplo 59, éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico en 10 mL de etanol absoluto y añadir 42 mg (1,12 mmoles) de NaBH4. Calentar a reflujo durante una noche. Volver a temperatura ambiente, añadir CH2Cl2 y MeOH al medio de reacción y adsorber en sílice. Purificar en columna de sílice eluida con AcOEt y con una mezcla AcOEt/MeOH 95/05. Triturar el aceite obtenido en éter.

Obtención de 50 mg de polvo blanco.

T°f: 235°C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,27 (t, J=7,13, 3H) ; 4,03 (s, 3H); 4,05-4,13 (q, J=7,18, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,42 (d, J=5,43, 2H); 5,03 (t, J=5,68, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,33 (dd, J=1,63, J=8,46, 1H); 7,42-750 (m, 2H); 7,69 (d, J=1,95, 1H); 7,73 (d, J=8,55, 1H); 7,98 (d, J=1,40, 1H); 8,32 (s, 1H);

EJEMPLO 62: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 150 mg (0,3 mmoles) del compuesto 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 9 anterior en 10 mL de DMF. Volver a añadir 50 mg de NaH 60% (0,96 mmoles) y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Volver a añadir 0,05 mL

(0,6 mmoles) de bromuro de ciclopropilo y agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Volver a añadir agua y extraer con AcOEt. Lavar con una disolución de NaCl saturada y adsorber en sílice. Purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt.

Obtención de 60 mg de polvo blanco.

T°f: 289°C

MS: 440,08

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,46 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,96 (d, J=8,6, 1H) ; 8,06 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 9,20 (s, 1H).

EJEMPLO 63: 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con clorhidrato de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y del éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-acrílico, Prep.2.12 WO5108398

B) Compuesto B: 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.1E anterior con el compuesto A, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de bromoacetilo.

C) Compuesto C: Éster 4-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como se indica en el ejemplo 3 anterior con el compuesto B, 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (s, 3H); 1,22 (s, 6H); 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,46 (s, 2H); 7,16 - 7,26 (t, J = 8,96, 2H); 7,63 (d, J = 8,67, 1H) ; 7,78 - 7,90 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,53 (d, J = 1,48, 1H).

D) 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 3 anterior con el compuesto C, éster 4-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

T°f: 162-166°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,16 - 7,28 (t, J = 8,96, 2H); 7,63 (d, J = 8,64, 1H); 7,80 - 7,90 (m, 3H); 7,94 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,52 (d, J = 1,45).

EJEMPLO 64: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 2-Benciloxi-N-{2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-acetamida

Disolver 500 mg (1,11 mmoles) de Clorhidrato de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrito en el ejemplo 18A anterior, 175 µL (1,22 mmoles) de ácido benciloxiacético, 635 mg (1,22 mmoles) de PyBop y 580 µL (3,33 mmoles) de diisopropiletilamina en 6 mL de CH2Cl2. Agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Añadir una disolución saturada de NH4Cl, extraer con CH2Cl2, secar sobre MgSO4, filtrar y concentrar en vacío. Purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt y con AcOEt/MeOH 5%.

Obtención de 454 mg de cristales amarillos.

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Agitar a temperatura ambiente durante 20h una disolución del compuesto A, 2-Benciloxi-N-{2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-acetamida (454 mg, 0,81 mmoles) en 2 mL de H2SO4. Añadir una mezcla de H2O y de AcOEt, filtrar el sólido verde obtenido, recoger el filtrado y extraerlo con EtOAc y concentrar las fases orgánicas combinadas con el precipitado sin secar. Adsorber en sílice con una cantidad mínima de piridina y purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt y con AcOEt/MeOH 5%. Recoger el resto en MeOH, filtrar y lavar con una cantidad mínima de MeOH y de Et2O.

Obtención de 221 mg de polvo beige.

T°f :296-297°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,54 (bs, 2H); 5,70 (bs, 1H); 7,40 - 7,48 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,60 - 7,76 (m, 3H); 8,25 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 65: 3-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del éster metílico del ácido 3-dimetilamino-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-acrílico.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 7,15 - 7,35 (m, 3H); 7,40 - 7,55 (m, 2H); 7,55 - 7,64 (d, J = 8,10, 1H) ; 7,82 - 7,90 (d, J = 7,4, 1H); 8,19 (s, 1H).

B) Compuesto B: 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

En 300 mL de DMF y 9,6 mL de MeOH, añadir 3,25 g (81,1 mmoles) de NaH 60%. Dejar con agitación 5 minutos y añadir 9,22 g (27,0 mmoles) del compuesto A, 3-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona. Agitar a temperatura ambiente y, después de la eliminación de los gases, calentar a 80°C durante 16h. Dejar enfriar, verter el medio de reacción en H_2O, filtrar el precipitado amarillo, lavar con H_2O, recoger el resto en MeOH y concentrar a sequedad.

Obtención de 10,6 g de polvo amarillo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,81 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,95 (dd, J = 8,53 , J= 2,1, 1H); 7,10 (d, J = 2,57, 1H); 7,17 - 7,26 (m, 1H); 7,27 - 7,32 (m, 2H); 7,60 (d, J = 8,06, 1H) ; 7,87 (d, J = 6,97, 1H) ; 8,14 (s, 1H).

C) Compuesto C: 6-Acetil-3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del Compuesto B, 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de cloruro de acetilo.

D) Compuesto D: 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del compuesto C, 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-6-(3-dimetilamino-2-metil-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y del reactivo de Bredereck.

E) Compuesto E: 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del compuesto D, 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

F) 3-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A -78°C, añadir una disolución 1M de BBr3 en CH2Cl2 (2,19 mL, 2,19 mmoles) a una disolución del compuesto E, 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona (306 mg, 0,73 mmoles) en 3 mL de CH2Cl2. Agitar a TA durante 16h. Añadir H2O y filtrar el precipitado. Recoger el sólido en MeOH/CH2Cl2 y adsorberlo en sílice. Purificar mediante cromatografía en columna eluida con CH2Cl2/MeOH 5%. Recoger el resto en MeOH, filtrar y lavar con MeOH.

Obtención de 199 mg de polvo blanco.

T°f: 319-320°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 6,70 (bs, 1H); 6,75 - 6,82 (dd, J = 8,35, J = 2,42, 1H); 6,90 (d, J = 2,39, 1H); 7,20 (d, J = 8,36, 1H); 7,45 - 7,82 (m, 3H); 8,05 - 8,20 (m, 1H); 8,30 (bs, 1H); 9,88 (bs, 1H).

EJEMPLO 66: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrita en el ejemplo 39 anterior y de bromometil metiléter.

Tf°: 232-234°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,28 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,40 (s, 2H); 6,81 (d, J = 2,34, 1H); 7,41 - 7,51 (m, 2H); 7,60 - 7,71 (m, 2H); 7,80 (dd, 1H); 7,94 (d, J = 2,34, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,34 (d, 1H).

EJEMPLO 67: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior a partir de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 51 y de yodometano.

Tf°: 206-208°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,25 (s, 3H); 3,70 - 3,79 (t, J = 5,31, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,24 - 4,32 (t, J = 5,26, 2H); 6,68 (d, J = 2,25, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,59 - 7,64 (d, J = 8,62, 1H); 7,69 (d, J = 1,65, 1H); 7,73 - 7,81 (m, 2H); 8,29 (d, J = 2,56, 2H).

EJEMPLO 68: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto del ejemplo 60C 3-(4-bromo-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de oxalato de etil hidrazina.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,29 (t, J=7,20, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (m, 5H); 6,36 (s, 1H); 7,35 (dd, J=1,71, J=8,47, 1H); 7,50 (d, J=1,86, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,78 (m, 3H); 8,07 (d, J=1,53, 1H); 8,57 (s, 1H).

Tf : 200-203°C

EJEMPLO 69: 6-(2-Etoximetil-tiazol-4-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior a partir de 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona, compuesto del ejemplo 63 y de yodoetano.

T°f: 86°C - 90°C

MS: 448,15

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,21 (t, J = 6,98, 3H); 3,60 - 3,70 (q, J = 7,0, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,18 - 7,28 (t, J = 8,96, 2H); 7,64 (d, J = 8,62, 1H); 7,80 - 7,92 (m, 3H); 8,00 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,52 (d, J = 1,33, 1H).

EJEMPLO 70: Éster 4-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Disolver 200 mg (0,48 mmoles) del compuesto 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 63 en 3 mL de piridina. Volver a añadir 294 µL (2,38 mmoles) de cloruro de pivaloilo y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Volver a añadir H2O, extraer con AcOEt, lavar la fase orgánica con una disolución saturada de NH4Cl, secarla sobre MgSO4, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt.

Obtención de 209 mg de polvo amarillo.

T°f: 90°C - 92°C

MS: 504,19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,23 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,47 (s, 2H); 7,18 - 7,29 (t, J = 8,95, 2H); 7,65 (d, J = 8,67, 1H); 7,80 - 7,92 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,53 (d, J = 1,41, 1H).

EJEMPLO 71: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-tiazol-4-il-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 62 anterior con el compuesto del ejemplo 63, 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

T°f: 280°C - 282°C

MS: 390,13

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,15 - 7,30 (t, J = 8,72, 2H); 7,66 (d, J = 8,53, 1H); 7,76 - 7,89 (q, J = 5,95, 2H); 7,94 (d, J = 8,33, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 9,21 (s, 1H).

EJEMPLO 72: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) compuesto A: 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.9B anterior a partir de 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 63A anterior y de cloruro de acetilo.

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,64 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,24 (t, J=8,9, 2H); 7,67 (d, J=8,7, 1H); 7,80-7,89 (m, 3H); 8,57 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(3-Dimetilamino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.9C anterior a partir del compuesto A, 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,95 (s, 3H); 3,14 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,00 (d, J=12,3, 1H); 7;23 (t, J=8,9, 2H); 7,59 (d, J=8,7, 1H); 7,72 (d, J=12,3, 1H); 7,80-7,95 (m, 3H); 8,55 (s, 1H); 8,56 (s, 1H).

C) 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 40 anterior a partir del compuesto B, 6-(3-Dimetilamino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

PF 316°

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,75 (s, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,61-7,83 (m, 5H); 8,40 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,80 (s, 1H).

EJEMPLO 73: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior a partir del compuesto 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 39 anterior y de cloroetil morfolina.

RMN 1H CHCl3-d (300 MHz): 2,49-2,52 (m, 4H); 2,87 (t, J=6,4, 2H); 3,69-3,72 (m, 4H); 4,06 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 4,30 (t, J=6,6, 2H) ; 6,57 (s, 1H); 7,30 (d, J=2,0, 1H); 7,36 (t, J=8,2, 2H); 7,49-7,52 (m, 2H); 7,76 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,16 (d, J=1,3, 1H).

EJEMPLO 74: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 73 anterior utilizando cloroetilpirrolidina.

RMN 1H CHCl3-d (300 MHz): 1,76-1,80 (m, 4H); 2,54-2,58 (m, 4H); 3,00 (t, J=7,0, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,32 (t, J=7,0, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,30 (d, J=2,1, 1H) ; 7,36 (t, J=8,2, 2H); 7,50 (s, 2H); 7,76 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,16 (d, J=1,3, 1H).

EJEMPLO 75: 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(4-clorometil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 3,3 g (7,7 mmoles) de la amida del ácido 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico [preparada según la preparación 1.6 anterior (RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,60 (m, 3H); 7,77 (m, 2H); 7,90 (d, J=1,8, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,42 (s, 1H), 9,75 (s, 1H))], en 40 mL de dioxano.

Añadir 1,2 g (9,3 mmoles) de dicloroacetona. Calentar a reflujo durante una noche. Volver a temperatura ambiente. Añadir metanol y AcOEt al medio de reacción y adsorber en sílice. Purificar en columna de sílice eluida con una mezcla CH2Cl2/MeOH 99/01.

Obtención de 2,5 g de polvo amarillo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 7,58 (d, J=8,4, 2H); 7,80 (m, 5H), 8,58 (d, J=1,5, 1H); 8,71 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(4-Azidometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 400 mg (0,8 mmoles) del compuesto A, 3-(4-Bromo-fenil)-6-(4-clorometil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 10 mL de DMSO. Añadir 160 mg (2,4 mmoles) de NaN3. Calentar a 45°C durante una noche.

Volver a temperatura ambiente. Verter el medio de reacción sobre agua, filtrar el precipitado y lavar con agua. Recoger en etanol y evaporar a sequedad.

Obtención de 370 mg de polvo amarillo.

MS: 504,96

C) 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 370 mg (0,73 mmoles) del compuesto B, 6-(4-Azidometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 40 mL de metanol y 40 mL de ácido acético glacial. Añadir 40 mg de Pd/C. Hidrogenar bajo 60psi a 25°C durante 48 horas. Filtrar el medio de reacción sobre celite. Lavar con etanol. Evaporar a sequedad el filtrado. Disolver el resto en una mezcla CH2Cl2/MeOH y adsorber en sílice. Purificar en columna de sílice eluida con CH2Cl2/MeOH/NH4OH 97/02/01 y con CH2Cl2/MeOH/NH4OH 93/05/02.

Obtención de 110 mg de polvo amarillo claro.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,94 (bs, 2H); 3,86 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,78 (s, 1H); 7,58 (d, J=8,7, 2H); 7,70 (d, J=8,7, 1H); 7,85 (m, 3H); 8,56 (s, 1H); 8,70 (s, 1H).

EJEMPLO 76: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 60 anterior y de yodoetano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,29/1,43 (t, m/M, J=7,2, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (m, 5H); 6,34/6,71 (d, m/M, J=2,1, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,80 (m, 4H); 8,07/8,37 (s, m/M, 1H); 8,57 (s, 1H).

EJEMPLO 77: 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 21 anterior a partir de 6-(2-Bromo-acetil)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona [preparada según la preparación 1.1 anterior a partir del compuesto del ejemplo 65 A anterior, 3-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de tiourea

Tf : 294°C-295°C

MS: 438,8

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,89 (s, 1H); 6,99 (s, 2H); 7,22 - 7,29 (td, J = 8,4, J = 2,7, 1H); 7,43 - 7,59 (m, 2H); 7,57 (d, J = 8,7, 1H); 7,73 - 7,77 (dd, J = 8,4, J = 1,5, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,27 (d, J = 1,5, 1H).

EJEMPLO 78: 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: Éster bencílico del ácido {4-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico

Se procede como se indica en el ejemplo 3 anterior a partir de 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona [preparada según la preparación 1.1 anterior a partir de 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona, RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,97 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,93 (s, 2H); 7,56 (dd, J = 6,9, J = 2,1, 2H); 7,70 - 7,81 (m, 3H); 7,90 - 7,98 (m, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,71 (d, J = 1,5, 1H)] y de N-benciloxicarbonil glicina tioamida

Tf : 238-240°C

MS: 613,18

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,57 (d, J = 6,3, 2H); 5,11 (s, 2H); 7,20 - 7,41 (m, 5H); 7,52 - 7,68 (m, 3H); 7,75 - 7,82 (m, 2H); 7,87(d, J = 8,7, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,28 (t, J = 6,0, 1H); 8,52 (s, 2H).

B) 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Dejar con agitación durante una noche a temperatura ambiente una disolución del compuesto A, éster bencílico del ácido {4-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico (200 mg, 0,32 mmoles) y de tioanisol (308 µL, 2,60 mmoles) en 2 mL de TFA. Añadir H2O, extraer con AcOEt, lavar las fases orgánicas con H2O, secar sobre MgSO4, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con 100% AcOEt, con una mezcla AcOEt/MeOH 5% y con AcOEt/MeOH 5%/TEA 1%. Recoger el resto con una mezcla AcOEt/Et2O 1/1, filtrar y lavar con una cantidad mínima de Et2O.

Obtención de 82 mg de polvo amarillo ocre.

T°f: 195°C - 201°C

MS: 480,8

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,41 (s, 2H); 7,57 (d, J = 8,1, 2H); 7,66 (d, J = 8,7, 1H); 7,74 (d, J = 8,1, 2H); 7,80 - 7,98 (m, 3H); 8,04 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,54 (s, 1H).

EJEMPLO 79: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.13B, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona

T°f: 232°C - 235°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,25 (t, J = 6,9, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,02 - 4,30 (m, 6H); 5,72 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,25 - 7,35 (d, J = 8,1, 1H); 7,36 - 7,50 (m, 2H); 7,60 - 7,75 (m, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,28 (s, 1H).

EJEMPLO 80: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) compuesto A: 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona

Disolver 200 mg (0,5 mmoles) de 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona, preparación 1.10E en 5 mL de THF anhidro. Añadir una punta de espátula de dibenzo-18-crown-6 y algunas gotas de EtOH anhidro. Añadir una disolución de 132 mg (1 mmol) de acetato de etiletoxi y 42 mg (1,05 mmoles) de NaH 60% en 5 mL de THF anhidro. Calentar a reflujo durante 3 horas. Volver a temperatura ambiente y añadir AcOEt al medio de reacción. Lavar la fase orgánica con una disolución de HCl 1N. Secar la fase orgánica sobre Na2SO4, filtrar y evaporar a sequedad.

Obtención de 280 mg de polvo naranja.

Rendimiento : cuantitativo

MS: 485,13

B) 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona y de hidrato de hidrazina

T°f: 246°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,14 (t, J=1,9, 3H); 3,49 (q, J=6,9, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,45 (d, J=21, 2H); 6,66 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,23 (m, 2H); 13,0 (m, 1H).

EJEMPLO 81: 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: éster etílico del ácido 4-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 60B, 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y oxalato de dietilo

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,31 (t, J=7,1, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,35 (q, J=7,1, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,60 (d, J=8,6, 2H); 7,80 (d, J=8,7, 3H); 8,00 (dd, J=1,7, J=8,8, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

B) Compuesto B : éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxílico

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, éster etílico del ácido 4-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico e hidrazina monohidrato.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,30 (t, J=7,20, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 4,30 (q, J= 7,20, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,66 (m, 6H); 8,44 (s, 2H); 13,86 (s, 1H).

C) Compuesto C : éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto B, éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxílico y yodometano

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,32 (t, J=6,90, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,12 (s, 6H); 4,32 (q, J=6,90, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,76 (d, J=8,4, 3H); 8,46 (s, 1H); 8,57 (s, 1H).

D) 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 100 mg (0,2 mmoles) del compuesto C: éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico en 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Calentar a reflujo y añadir 0,2 mL de $LiBH_4$ 1M en THF. Calentar a reflujo durante 20 horas mientras se vuelve a añadir 0,2mL de $LiBH_4$ en tres veces. Volver a temperatura ambiente y añadir 1 mL de NaOH 2N. Evaporar a sequedad el medio de reacción. Añadir agua, acidificar con HCl 1N y extraer con AcOEt. Evaporar a sequedad la fase orgánica. Triturar en agua, filtrar y lavar con agua. Recoger en metanol y evaporar a sequedad.

Obtención de 65 mg de polvo blanco.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,84 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,55 (d, J=5,1, 2H); 5,33 (t, J=5,4, 1H); 6,64 (s, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,71 (dd, J=1,5, J=9,2, 1H); 7,81 (d, J=8,4, 2H); 8,38 (s, 1H); 8,58 (s, 1H).

EJEMPLO 82: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2H-pirazol-3-carboxílico del ejemplo 43 anterior y yodometano.

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 81D anterior con el compuesto A, éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,82 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 5,34 (bs, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,71 (m, 2H); 8,28 (m, 2H).

EJEMPLO 83: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 53 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,24 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 5,34 (s, 2H); 7,46-7,49 (m, 2H); 7,62-7,74 (m, 4H); 8,12 (d, J=0,9, 1H) ; 8,35 (s, 1H).

Tf = 208-212 °C

EJEMPLO 84: Clorhidrato de 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 60B anterior, 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y acetato de etiletoxi

MS: 495,10

B) Clorhidrato de 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

T°f : >340°C (dec.)

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=6,9, 3H); 3,50 (q, J=6,9, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,49 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,76 (m, 3H); 8,40 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

EJEMPLO 85: N-{2-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-ilmetil}-2,2-dimetil-propionamida

Disolver 70 mg (0,15 mmoles) del compuesto del ejemplo 75 anterior 6-(4-aminometil-tiazol-2-il)-3-4-bromofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 4 mL de piridina anhidra. Añadir 90 µL (0,73 mmoles) de cloruro de pivaloilo. Agitar a temperatura ambiente bajo argón durante una noche. Evaporar a sequedad el medio de reacción, triturar en una disolución de NH4Cl saturada, filtrar y lavar con agua. Triturar en una mezcla AcOEt/MeOH y filtrar.

Obtención de 30 mg de polvo amarillo claro.

T°f: 250-255°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (s, 9H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,42 (d, J=6,0, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,60 (d, J=8,4, 2H); 7,72 (d, J=8,1, 1H); 7,86 (m, 3H); 8,16 (m, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,71 (s, 1H).

EJEMPLO 86 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi-metil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 60B anterior, 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster etílico del ácido (tetrahidropiran-2-iloxi)-acético

MS: 551,16

B) 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

T°f: 240-245°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,49 (m, 6H); 3,48 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,46 (m, 1H); 4,67 (m, 2H); 6,68 (d, J=6,50, 1H); 7,69 (m, 6H); 8,40 (m, 2H); 12,90 (m, 1H).

EJEMPLO 87: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 110 mg (0,2 mmoles) del compuesto del ejemplo 86 anterior, 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 6 mL de MeOH. Añadir una punta de espátula de ácido p-toluen sulfónico y calentar a reflujo durante una noche. Evaporar a sequedad el medio de reacción. Añadir una disolución de NaHCO3 saturada y extraer con AcOEt. Evaporar a sequedad la fase orgánica. Triturar en agua el producto obtenido, filtrar y lavar con agua. Recoger en metanol y evaporar a sequedad.

Obtención de 80 mg de polvo beige.

T°f: 287-290°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,47/4,53 (s/S, 2H); 5,0/5,29 (bs/BS, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,67 (m, 6H); 8,46 (m, 2H); 12,67/12,91 (S/s, 1H).

EJEMPLO 88 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto de la prep. 1.10E, 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster etílico del ácido (tetrahidropiran-2-iloxi)-acético

MS: 541,19

B) 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el Compuesto A, 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

T°f: 185-190°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,39 (m, 6H); 3,32 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,47 (bs, 1H); 4,63 (m, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,26 (m, 2H); 12,90 (m, 1H).

EJEMPLO 89: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 87 anterior con el compuesto del ejemplo 88B, 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

T°f: 283-289°C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,50 (m, 2H); 4,99/5,28 (s/S, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,28 (m, 2H); 12,65/12,90 (S/s, 1H).

EJEMPLO 90: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]indol-9-carbonitrilo

Disolver 460 mg (1,09 mmoles) del compuesto del ejemplo 37 anterior, 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2H-pirido-[2,3-b]indol-2-ona en 50 mL de CH_2Cl_2. Añadir 576 mg (5,43 mmoles) de BrCN, 44 mg (0,36 mmoles) de DMAP y 308 µL (2,17 mmoles) de trietilamina. Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Añadir H_2O, extraer con CH_2Cl_2, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, concentrar y purificar en columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 50%.

Obtención de 128 mg de polvo blanco.

Tf : 263°C- 266°C

MS: 448,1

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,89 (s, 3H); 3,99 / 4,00 (s, M/m, 3H); 6,46 / 6,72 (s, m/M, 1H); 7,40 - 7,56 (m, 2H); 7,57 - 7,70 (m, 1H); 7,70 - 7,87 (m, 2H); 7,88 - 8,98 (d, J = 8,07, 1H); 8,19 / 8,42 (s, m/M, 2H).

EJEMPLO 91: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto del ejemplo 80A, 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona y oxalato de etilhidrazina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,14 (t, J=6,99, 3H); 1,28 (t, J=7,2, 3H); 3,50 (q, J=6,99, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,11 (q, J=7,2, 2H); 4,2 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 6,30 (s,

1H); 7,35 (dd, J=1,5, J=7,5, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).

T°f=163°C-167°C

EJEMPLO 92: 3-(4-fluoro-fenil)-6-(5-etoximetil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 72B anterior, 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y acetato de etiletoxi

B) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(5-etoximetil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto A, 1-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona y oxalato de etilhidrazina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,15 (t, J=7,02, 3H); 1,29 (t, J=7,2, 3H); 3,50 (q, J=6,99, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,13 (m, 5H); 4,41 (s, 2H); 6,32 (s, 1H); 7,23 (t, J=8,9, 2H); 7,33 (dd, J=1,5, J=8,4, 1H); 7,70 (d, J=8,7, 1H); 7,80 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 8,52 (s, 1H).

T°f=77°C-83°C

EJEMPLO 93: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 84, 3-(4-Bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodometano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=6,99, 3H) ; 3,53 (q, J=6,99, 2H) ; 3,84/3,86 (S/s, 3H) ; 4,02/4,04 (S/s, 3H) ; 4,14/4,17 (S/s, 3H) ; 4,39/4,54 (s/S, 2H); 6,38/6,72 (s/S, 1H) ; 7,59 (m, 3H); 7,74 (m, 3H); 8,18/8,36 (s/S, 1H); 8,57 (s, 1H).

T°f= 220°C-225°C

EJEMPLO 94: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-dimetilaminometil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) compuesto A: 1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-dimetilamino-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto de la prep. 1.10E, 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster metílico de dimetilglicina.

MS: 484,17.

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-dimetilaminometil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-dimetilamino-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,18 (s, 6H); 3,47 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,58 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,29 (m, 2H); 12,66/12,90 (S/s, 1H).

T°f= 238°C-243°C

EJEMPLO 95 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: éster etílico del ácido 3-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoilsulfanil]-2-oxo-propiónico

Agitar a temperatura ambiente durante 2h30 una disolución que contiene 200 mg (0,48 mmoles) del compuesto amida del ácido 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico de la prep.1.6 anterior y 91 µL (0,72 mmoles) de etilbromopiruvato en 3 mL de DMF. Añadir 5 mL de H2O, filtrar el precipitado formado, lavar con H2O y con una cantidad mínima de Et2O (polvo higroscópico hecho pastoso). Recoger el resto pastoso en CH2Cl2 y MeOH y concentrar a sequedad. Utilizarlo tal cual para la etapa B.

MS: 529,98

B) Compuesto B: éster etílico del ácido 2-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico

Añadir 3 mL de H2SO4 al compuesto A, éster etílico del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoilsulfanil]-2-oxo-propiónico obtenido anteriormente y agitar a temperatura ambiente durante 16h. Añadir 15 mL de H2O y 5 mL de NaOH 1M. Extraer con EtOAC y concentrar sin secar sobre MgSO4.

Obtención de 218 mg de polvo amarillo.

MS: 512,03

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,31 (t, J = 7,11, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,32 (q, J = 7,05, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,67 (d, J = 1,8, 1H); 7,73 (d, J = 8,67, 1H); 7,90 (dd, J = 8,61, J = 1,74, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,51 (d, J = 1,53, 1H).

C) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Calentar a reflujo una disolución que contiene 218 mg (0,43 mmoles) del compuesto B, éster etílico del ácido 2-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido [2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico en 8 mL de CH2Cl2. Añadir 430 µL (0,85 mmoles) de LiBH4 2M en THF. Calentar a reflujo durante 16h. Dejar enfriar, añadir 10 mL de NaOH 1M y concentrar el medio de reacción a sequedad. Recoger el resto en H2O, filtrarlo, lavarlo con H2O y con MeOH.

Obtención de 177 mg de polvo blanco.

T°f: 240-243°C

MS: 470,3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,59 (s, 2H); 5,36 (bs, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,39 - 7,47 (m, 2H); 7,65 (d, J = 1,8, 1H); 7,68 (d, J = 8,88, 1H); 7,85 (dd, J = 8,61, J = 1,59, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,44 (d, J = 1,41, 1H).

EJEMPLO 96 éster 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Descrito en el ejemplo 3A

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,22 (s, 9H); 3,70 (s, 3H); 5,45 (s, 2H); 7,46 (s, 2H); 7,52 (d, J = 8,43, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,85 (dd, J = 8,46, J = 1,53, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 12,24 (s, 1H).

EJEMPLO 97: éster 4-[9-ciano-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como en el ejemplo 90 anterior con el compuesto del ejemplo 96, éster 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

T°f: 141-143°C

MS: 565,1

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,19 (s, 9H); 3,97 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,35 - 7,55 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,00 (m, 1H); 8,12 (d, J = 4,50, 1H); 8,39 (d, J = 4,50, 1H); 8,57 (s, 1H).

EJEMPLO 98 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodometano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,42 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,75 (s, 2H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,63-7,66 (m, 2H); 7,88 (dd, J=4,4, J=8,5, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,45 (s, 1H).

Tf = 180-183 °C

EJEMPLO 99 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 0,14 g (0,32 mmoles) del compuesto del ejemplo 53, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 5 mL de piridina. Volver a añadir 0,2 mL (1,6 mmoles) de cloruro de pivaloilo. Agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Verter el medio de reacción sobre agua y extraer con AcOEt. Lavar con una disolución de NaCl saturada, secar sobre Na2SO4 y adsorber en sílice. Purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/Ciclohexano 75/25 y con AcOEt puro.

Obtención de 100 mg de polvo blanco.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,50 (s, 9H); 2,28 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 7,42-7,50 (m, 2H); 7,67-7,75 (m, 3H); 8,22 (s, 2H); 8,39 (s, 1H).

Tf = 239-240 °C

EJEMPLO 100 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo.

Se procede como se indica en la preparación 1.28 anterior con clorhidrato de 1-Metil-2-(metilamino)-1H-indol-5-carbonitrilo prep1.5C anterior y éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-acrílico, Prep.2.12 WO5108398

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,96 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,20 (t, J = 8,94, 2H); 7,60 (dd, J = 8,52, J = 1,53, 1H); 7,75 (m, 3H); 8,39 (d, J = 1,26, 1H); 8,44 (s, 1H).

B) Compuesto B: Amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico.

Se procede como se indica en la preparación 1.6 anterior con el compuesto A, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo y O,O'-dietilditiofosfato

MS: 366,16

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,22 (t, J = 8,85, 2H); 7,61 (d, J = 8,76, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,91 (dd, J = 8,79, J = 1,32, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 9,72 (s, 1H).

C) Compuesto C: éster etílico del ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoilsulfanil]-2-oxo-propiónico

Se procede como se indica en el ejemplo 95 anterior con el compuesto B, amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico y etilbromopiruvato

MS: 480,4

D) Compuesto D: éster etílico del ácido 2-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico

Se procede como se indica en el ejemplo 95 anterior con el compuesto C, éster etílico del ácido 3-3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoilsulfanil]-2-oxo-propiónico obtenido anteriormente

MS: 462,4

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,34 (t, J = 7,11, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,35 (q, J = 7,05, 2H); 7,23 (t, J = 8,76, 2H); 7,74 (d, J = 8,67, 1H); 7,82 - 7,93 (m, 3H); 8,52 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).

E) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 95 anterior con el compuesto D, éster etílico del ácido 2-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico

T°f: 154-155°C

MS: 420,19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,64 (d, J = 5,4, 2H); 5,36 (t, J = 5,64, 1H); 7,22 (t, J = 8,91, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,64, 1H); 7,80 - 7,90 (m, 3H); 8,54 (d, J = 1,32, 1H); 8,62 (s, 1H).

EJEMPLO 101 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 120 mg (0,286 mmoles) del compuesto del ejemplo 100 anterior, 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 3 mL de DMF. Añadir 17 mg (0,429 mmoles) de NaH 60% así como una espátula de dibenzo-18-crown-6. Después de 5 minutos de agitación, añadir 27 µL (0,429 mmoles) de yodometano. Dejar agitar 4h a temperatura ambiente. Añadir una disolución saturada de NaHCO3, extraer con AcOEt y con CH2Cl2 y concentrar a sequedad sin secar. Recoger el resto en MeOH, filtrar el precipitado blanco, lavar con MeOH y con una cantidad mínima de Et2O

Obtención de 94 mg de polvo blanco.

T°f: 222-223°C

MS: 434,11

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,37 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 7,22 (t, J = 8,61, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,61, 1H); 7,82 - 7,90 (m, 3H); 8,55 (s, 1H); 8,63 (s, 1H).

EJEMPLO 102 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 95 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodometano.

T°f:318-322°C

MS: 484,07

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,35 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 6,67 (d, J = 1,8, 1H); 7,71 (d, J = 8,64, 1H); 7,86 (dd, J = 8,61, J = 1,74, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,47 (d, J = 1,56, 1H).

EJEMPLO 103 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-etoximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 95 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodoetano.

T°f:248-250°C

MS: 498,2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (t, J = 6,96, 3H); 3,56 (q, J = 6,96, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 7,40 - 7,56 (m, 3H); 7,72 (d, J = 10,5, 2H); 7,88 (d, J = 7,71, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,49 (s, 1H).

EJEMPLO 104 (4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con clorhidrato de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y el éster metílico del ácido 3-Dimetilamino-2-(4-cloro-fenil)-acrílico de la prep.2.8 WO2005/108398

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 7,15 - 7,30 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,57 (d, J = 7,86, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,90 (dd, J = 7,74, J = 1,05, 1H); 8,42 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9B anterior con el Compuesto A, 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

C) Compuesto C: (4-Cloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto B, 6-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

D) (4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto 3-(4-cloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrazina monohidrato.

T°f: 340-341°C

MS: 389,17

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8,52, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,85 (d, J = 8,31, 2H); 8,38 (s, 1H); 8,51 (m, 1H), 12,80/13,20 (bs, M/m, 1H).

EJEMPLO 105 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-piperidin-1-ilmetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-piperidin-1il-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10E, 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster metílico del ácido piperidin-1-il-acético.

MS: 524,19

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-piperidin-1-ilmetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto A, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-piperidin-1-il-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,50 (m, 6H); 2,37 (bs, 4H) ; 3,50 (bs, 2H) ; 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,58 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,30 (m, 2H); 12,62/12,89 (S/s, 1H).

T°f= 228°C-235°C

EJEMPLO 106 Clorhidrato de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 105, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-piperidin-1ilmetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,78 (m, 6H); 2,90 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 10,42 (s, 1H).

T°f= 203°C-208°C

EJEMPLO 107 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 82, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodoetano

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=6,99, 3H) ; 3,50 (q, J=6,99, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,53 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,60 (d, J=8,64, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,28 (s, 2H).

T°f= 137°C-142°C

EJEMPLO 108 Clorhidrato de 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-[2-etil-5-(2-pirrolidin-1-il-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 61, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etil-5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloroetilpirrolidina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,27 (t, J=4,17, 3H) ; 1,87 (m, 4H); 3,02 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,78 (m, 4H); 4,04 (s, 3H); 4,13 (q, J=7,23, 2H); 4,21 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 6,40 (s, 1H); 7,35 (dd, J=1,5, J=8,5, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).

T°f= 125°C-130°C

EJEMPLO 109: 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: Amida del ácido 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico

Se procede como para la prep.1.6 anterior con 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo (RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,70 (s, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,63 (m, 3H); 8,27 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 12,69 (s, 1H)) y O,O'-dietilditiofosfato

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,70 (s, 3H); 7,46 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,87 (d, J=8,52, 1H) ; 8,19 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 9,38/9,69 (2s, 2H); 12,39 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(4-Clorometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 75 con el Compuesto A: Amida del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico y 1,3-dicloroacetona.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,71 (s, 3H); 4,87 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,4, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,85 (dd, J=1,8, J=8,4, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 12,39 (s, 1H).

C) Compuesto C: 6-(4-Azidometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 75 con el Compuesto B: 6-(4-Clorometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

MS: 481,2.

D) 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 75 con el Compuesto C: 6-(4-Azidometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,70 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,68 (s, 1H); 7,82 (d, J=8,4, 1H) ; 8,34 (s, 1H); 8,45 (s, 1H).

T°f= 205°C-210°C

EJEMPLO 110: 3-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-(amino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.9C anterior a partir del compuesto del ejemplo 72B, 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y del reactivo de Bredereck.

B) Compuesto B: 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 40 anterior a partir del compuesto A, 1-(amino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

C) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 303 mg (0,81 mmoles) del compuesto B, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 8 mL de DMF. Añadir 50 mg (1,22 mmoles) de NaH 60% así como una espátula de dibenzo-18-crown-6. Después de 5 minutos de agitación, añadir 73 µL (0,89 mmoles) de éster metílico de bromometilo. Dejar agitar 4h a temperatura ambiente. Añadir una disolución saturada de NaHCO3, extraer con AcOEt, secar sobre MgSO4, filtrar y concentrar a sequedad adsorbiendo en sílice. Enriquecer la mezcla en isómero β mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 70/30 (proporción obtenida: 62/38 β/α) y con una segunda purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 60/40

Obtención de 215 mg de cristales amarillos (67/33 beta/alfa)

MS: 417,2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,29/3,30 (s, m/M, 3H); 4,01/4,02 (s, M/m, 3H); 4,14/4,17 (s, M/m, 3H); 5,42/5,43 (s, M/m, 2H); 6,54/6,83 (d, m/M, J = 1,71/ J = 2,34, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,50 (m, 1/3H); 7,61 (m, 1H); 7,72 (d, J = 8,55, 1/3H); 7,76 - 7,90 (m, 8/3H); 7,96 (d, M, J = 2,31, 2/3H); 8,14/8,40 (m, m/M, 1H); 8,42/8,50 (s, m/M, 1H).

Una segunda cromatografía permite obtener un derivado beta puro.

EJEMPLO 111 3-(4-Cloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 110 anterior a partir del compuesto del ejemplo 105, (4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de éter metílico de bromometilo.

T°f: 245-247°C

MS: 433,25

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,30 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 5,42 (s, 2H); 6,83 (d, J = 1,83, 1H); 7,44 (d, J = 8,4, 2H); 7,62 (d, J = 8,52, 1H); 7,78 (d, J = 8,79, 1H); 7,87 (d, J = 8,43, 2H); 7,96 (d, J = 1,89, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,56 (s, 1H).

EJEMPLO 112 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.1E anterior con el compuesto del ejemplo 63A, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de propionilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,13 (t, J=7,2, 3H); 3,10 (q, J=7,2, 2H) ; 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,23 (t, J=8,9, 2H); 7,66 (d, J = 8,7, 1H); 7,80-7,90 (m, 3H); 8,56 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto A, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,05 (s, 3H); 2,98 (s, 6H); 4,01 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,91 (s, 1H); 7,17-1,28 (m, 3H); 7,55 (d, J=8,4, 1H) ; 7,78-7,83 (m, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

C) 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 40 anterior a partir del compuesto B, 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,24 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,21 (t, J=8,9, 2H) ; 7,48-7,55 (m, 2H); 7,65 (d, J=8,6, 1H) ; 7,78-7,83 (m, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,47 (s, 1H).

Tf = 311-312 °C

EJEMPLO 113: 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior a partir del compuesto del ejemplo 112, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de éter metílico de bromometilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,49 (d, J=5,6, 2H) ; 5,35 (t, J=5,6, 1H) ; 7,41-7,49 (m, 3H); 7,56 (d, J=8,6, 1H) ; 7,68-7,71 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,23 (s, 1H).

Tf = 166-168 °C

EJEMPLO 114: Éster 4-[3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico.

A) Compuesto A: 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.1 anterior a partir del compuesto del ejemplo 104A, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de cloruro de bromoacetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,74(d, J=8,7, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,94 (dd, J=1,7, J=8,7, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

B) Éster 4-[3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como para el ejemplo 8 anterior a partir del compuesto A, 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona y pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,23 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,47 (s, 2H); 7,45 (d, J=8,7, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,87 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,54 (m, 2H).

T°f= 225°C-228°C

EJEMPLO 115 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para el ejemplo 9 anterior a partir del compuesto del ejemplo 114, éster 4-[3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,82 (d, J=4,53, 2H); 6,10 (bs, 1H); 7,44(d, J=8,7, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,88 (m, 3H); 7,94 (s, 1H); 8,53 (m, 2H).

T°f= 256°C-260°C

EJEMPLO 116 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para el ejemplo 21 anterior a partir del compuesto del ejemplo 114A, 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de tiourea.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,93 (s, 1H); 6,99 (bs, 2H); 7,45 (d, J=8,4, 2H); 7,57 (d, J = 8,7, 1H); 7,76 (d, J=8,4, 1H); 7,85 (d, J=8,7, 2H); 8,36 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

T°f= 320°C-323°C (dec.)

EJEMPLO 117 6-(5-Etoximetil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-butano-1,3-diona.

Se procede como para el ejemplo 59 anterior a partir del compuesto del ejemplo 72A, 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de etil etoxi acetato.

MS: 435,24

B) 6-(5-Etoximetil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,15 (t, J=7,0, 3H) ; 3,51 (q, J=7,0, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,45 (d, J=19,4, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,23 (t, J=8,85, 2H); 7,67 (m, 4H); 8,37 (m, 2H); 12,82/13,03 (2s, 1H).

EJEMPLO 118: 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.1 anterior a partir del compuesto del ejemplo 72A, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de cloruro de bromoacetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,04 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 7,25 (t, J=8,7, 2H); 7,75(d, J=8,7, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,94 (dd, J=1,8, J=8,7, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

B) 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para el ejemplo 21 anterior a partir del compuesto A, 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de tiourea.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 6,92 (s, 1H); 6,99 (bs, 2H); 7,22 (t, J=9,0, 2H); 7,55 (d, J=8,4, 1H) ; 7,75 (d, J=8,4, 1H); 7,83 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,38 (s, 1H).

T°f= 265°C-268°C (dec.)

EJEMPLO 119: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10F, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y metilhidrazina.

T°f: 134-136°C

MS: 437,2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,87 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 6,39 (d, J = 1,77, 1H); 7,48 - 7,52 (m, 4H); 7,68 - 7,80 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 120: 6-(5-Etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 117, 6-(5-Etoximetil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yoduro de metilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=7,0, 3H) ; 3,52 (q, J=7,0, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,23 (t, J=9,0, 2H); 7,56 (d, J=8,7, 1H); 7,72 (d, J=8,7, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

T°f= 148°C-15°C

EJEMPLO 121: 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 115, 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodoetano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,21 (t, J=6,9, 3H) ; 3,67 (q, J=6,9, 2H) ; 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,45 (d, J=8,7, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,88 (m, 3H); 8,0 (s, 1H); 8,54 (s, 2H).

T°f= 202°C-206°

EJEMPLO 122: Clorhidrato de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 6-(5-Clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 690 mg (1,48 mmoles) del compuesto del ejemplo 82, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 20 mL de CH2Cl2 anhidro. Añadir 0,62 mL (4,44 mmoles) de Et3N y 0,32 mL de cloruro de metanosulfonilo. Agitar a temperatura ambiente durante 3 días. Adsorber el medio de reacción en sílice y purificar en columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/ciclohexano 75/25, y con AcOEt.

Obtención de 400 mg de polvo blanco.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,89 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,77 (s, 3H); 4,97 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 8,29 (s, 2H).

B) Clorhidrato de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 100 mg (0,2 mmoles) del Compuesto A, 6-(5-Clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 5 mL de DMF anhidro. Añadir 55 mg (0,4 mmoles) de K2CO3 y 22 µL (0,25 mmoles) de morfolina. Calentar a 80°C durante una noche. Volver a temperatura ambiente y verter sobre agua. Extraer con AcOEt. Lavar la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl. Secar sobre Na2SO4, filtrar y evaporar a sequedad. Purificar en columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/MeOH 95/05. Disolver en AcOEt el producto obtenido y añadir 0,5 mL de una disolución saturada de HCl en Et2O/éter de petróleo. Filtrar el precipitado formado y lavar con éter. Recoger en MeOH y evaporar a sequedad.

Obtención de 40 mg de polvo blanco.

RMN 1H Piridina-d6 (300 MHz): 2,28 (t, J=4,5, 4H) ; 3,35 (s, 2H); 3,55 (t, J=4,5, 4H); 3,73 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,98 (s, 1H); 8,09 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H).

T°f: 225°C-230°C (dec.)

EJEMPLO 123: Clorhidrato de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-metil-5-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 100 mg (0,2 mmoles) del compuesto del ejemplo 122A: 6-(5-Clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 6 mL de THF anhidro y 1 mL de NMP. Añadir 55 mg (0,4 mmoles) de K2CO3 y 28 µL (0,25 mmoles) de N-metilpiperacina. Calentar a reflujo durante una noche. Volver a temperatura ambiente y verter sobre agua. Extraer con AcOEt. Secar sobre Na2SO4, filtrar y evaporar a sequedad. Disolver el producto obtenido en 5 mL de AcOEt y añadir 0,5 mL de una disolución saturada de HCl en Et2O/éter de petróleo. Filtrar el precipitado formado y lavar con éter. Recoger en MeOH y evaporar a sequedad.

Obtención de 65 mg de polvo beige.

RMN 1H Piridina-d6 (300 MHz): 2,55 (s, 3H); 2,83 (bs, 4H); 3 (bs, 4H); 3,39 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 8 (s, 1H); 8,08 (dd, J=1,5, J=8,5, 1H).

T°f: 235°C-241°C (dec.)

EJEMPLO 124: Clorhidrato de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{1-metil-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 122 anterior con el compuesto del ejemplo 122A: 6-(5-Clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y aminoetilmorfolina.

RMN 1H Piridina-d6 (300 MHz): 2,38 (bs, 4H) ; 2,85 (t, J=5,9, 2H); 3,28 (t, J=5,9, 2H); 3,46 (t, J=4,5, 4H) ; 3,71 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,50 (s, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,50 (m, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,50 (s, 1H).

T°f: 233°C-237°C (dec.)

EJEMPLO 125: 6-[1-(2-Ciclopropilmetoxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 51, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y (bromometil)ciclopropano.

T°f: 164-165°C

MS: 521,11

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 0,15 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,97 (m, 1H); 3,24 (d, J = 6,78, 2H); 3,79 (t, J = 5,43, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,29 (t, J = 5,4, 2H); 6,69 (d, J = 2,25, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,61 (d, J = 8,61, 1H); 7,68 (d, J = 1,62, 1H); 7,73 (m, 2H); 8,28 (m, 2H).

EJEMPLO 126: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-{1-[2-(2-etoxi-etoxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 51, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter etílico de 2-bromoetilo.

T°f: 165-170°C

MS: 539,04

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,06 (t, J = 6,99, 3H); 3,34 - 3,42 (m, 2H); 3,43 - 3,50 (m, 2H); 3,50 - 3,55 (m, 2H); 3,81 (t, J = 5,31, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,29 (t, J = 5,25, 2H); 6,69 (m, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,60 (d, J = 8,61, 1H); 7,68 (d, J = 1,5, 1H); 7,70 - 7,80 (m, 2H); 8,27 (m, 2H).

EJEMPLO 127: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[5-(2-etoxi-etoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 82, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter etílico de 2-cloroetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,10 (t, J=6,99, 3H); 3,45 (q, J=6,99, 2H) ; 3,53 (m, 4H); 4,83 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,61 (d, J=8,7, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,28 (s, 2H).

T°f: 82°C-86°C

EJEMPLO 128: Clorhidrato de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{2-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-tiazol-4-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 6-(2-Clorometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para el ejemplo 122A con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-diclorofenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 5,16 (s, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,66-7,69 (m, 2H); 7,90 (dd, J=1,7, J=8,6, 1H) ; 8,07 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,47 (d, J=1,5, 1H).

B) Clorhidrato de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{2-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-tiazol-4-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 122 anterior con el compuesto A: 6-(2-Clorometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y aminoetilmorfolina.

Tf = 205-210 °C (dec.)

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,53-3,64 (m, 8H); 3,75-3,92 (m, 4H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,70 (s, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,68-7,71 (m, 2H); 7,98 (d, J=8,9, 1H) ; 8,11 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 10,05 (m, 1H).

EJEMPLO 129: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metoxi etoximetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,18 (s, 3H); 3,37-3,40 (m, 2H); 3,57-3,61 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 7,40-7,43 (m, 2H); 7,59 (d, J=8,6, 1H) ; 7,65 (s, 1H); 7,75 (d, J=8,5, 1H) ; 7,90 (d, J=2,2, 1H) ; 8,26 (s, 1H); 8,30 (s, 1H).

Tf = 162-163 °C

EJEMPLO 130: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2-morfolin-4-ilmetil-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 122 anterior con el compuesto del ejemplo 128A, clorometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y morfolina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,54 (m, 4H); 3,60-3,63 (m, 4H); 3,88 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,42-7,49 (m, 2H); 7,63-7,68 (m, 2H); 7,87 (d, J=8,6, 1H) ; 7,93 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

Tf = 213-214 °C

EJEMPLO 131: 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9B anterior con el compuesto del ejemplo 104A, 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de propionilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,13 (t, J=7,2, 3H); 3,10 (q, J=7,2, 2H) ; 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,41 (d, J=8,5, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,83-7,90 (m, 3H); 8,60 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto A, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,03 (s, 3H); 2,97 (s, 6H); 3,99 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 6,99 (s, 1H); 7,25 (dd, J=1,5, J=8,4, 1H) ; 7,40 (d, J=8,6, 2H) ; 7,54 (d, J=8,5, 1H) ; 7,80 (d, J=8,6, 2H) ; 7,95 (d, J=1,2, 1H) ; 8,54 (s, 1H).

C) 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto B, 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrato de hidrazina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,25 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,21-7,56 (m, 4H); 7,65 (d, J=8,6, 1H) ; 7,83 (d, J=8,6, 2H) ; 8,15 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

Tf = 271-273 °C

EJEMPLO 132: 3-(4-Cloro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 131, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter metílico de bromometilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,27 (s, 3H); 3,29 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,35 (s, 2H); 7,43 (d, J=8,6, 2H) ; 7,58-7,66 (m, 2H); 7,76 (s, 1H) , 7,85 (d, J=8,6, 2H) ; 8,21 (s, 1H); 8,58 (s, 1H).

Tf = 205 - 207 °C

EJEMPLO 133: 6-(1-Etil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 72, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodoetano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,40 (t J=7,2, 3H) ; 3,99 (s, 3H); 4,11-4,18 (m, 5H); 6,67 (d, J=2,1, 1H) ; 7,16-7,22 (m, 2H); 7,55 (d, J=8,6, 1H) ; 7,70-7,84 (m, 4H); 8,33 (s, 1H); 8,47 (s, 1H).

Tf = 178-182 °C

EJEMPLO 134 éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-carboxílico.

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y metoxietilcloroformato.

T°f: 151-153°C

MS: 524,95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,31 (s, 3H); 3,70 (t, J = 4,5, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,55 (t, J = 4,2, 2H); 7,11 (d, J = 2,79, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,87(d, J = 8,7, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,40 (d, J = 2,76, 1H); 8,46 (s, 1H).

EJEMPLO 135: isopropilamida del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-carboxílico

Disolver 100 mg (0,24 mmoles) del compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 4 mL de cloroformo. Volver a añadir 232 µL (2,36 mmoles) de isopropilisocianato y calentar a reflujo durante 16 horas. Dejar enfriar y añadir Et2O, filtrar y lavar con una cantidad mínima de Et2O.

Obtención de 96 mg de polvo blanco.

T°f: 251-253°C

MS: 508,044

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,25 (d, J = 6,51, 6H); 4,02 (s, 4H); 4,19 (s, 3H); 7,01 (d, J = 2,49, 1H); 7,40 - 7,55 (m, 2H); 7,60 - 7,75 (m, 2H); 7,96 (d, J = 7,83, 1H); 8,09 (d, J = 8,25, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,32 (d, J = 2,49, 1H); 8,47 (s, 1H).

EJEMPLO 136 éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 3-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-carboxílico.

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y neopentilcloroformato.

T°f: 170-172°C

MS: 537,19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,02 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,13 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 7,12 (d, J = 2,88, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,65 - 7,75 (m, 2H); 7,89 (dd, J = 8,58, J = 1,59, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,42 (d, J = 2,85, 1H); 8,46 (d, J = 1,35, 1H).

EJEMPLO 137: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de pivaloilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,52 (s, 9H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,07 (s, 1H); 7,42-7,45 (m, 2H); 7,67-7,71 (m, 2H); 7,87 (d, J=8,5, 1H) ; 8,30 (s, 1H); 8,40-8,45 (m, 2H).

Tf = 245-246 °C

EJEMPLO 138 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metanosulfonil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metanosulfonilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,56 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,09 (s, 1H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,65-7,70 (m, 2H); 7,85 (d, J=8,5, 1H) ; 8,28 (s, 1H); 8,30 (d, J=2,8, 1H) ; 8,45 (s, 1H).

Tf = 267-268 °C (dec.)

EJEMPLO 139: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 21 anterior a partir del compuesto de la prep. 1.2, 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de etiltiooxamato.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,36 (t, J = 7,11, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,42 (q, J = 7,11, 2H) ; 7,48 (m, 2H); 7,65 - 7,75 (m, 2H); 7,94 (dd, J = 8,61, J = 1,65, 1H) ; 8,31 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,52 (d, J = 1,44, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 131 mg (0,25 mmoles) del compuesto A, éster etílico del ácido 4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-carboxílico en 5 mL de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno. Agitar a temperatura ambiente durante 3 días. Concentrar a sequedad adsorbiendo en

sílice. Purificar en columna de sílice eluida con CH2Cl2 100% y con CH2Cl2/MeOH 3%. Recoger el resto en MeOH, filtrar y lavar con MeOH.

Obtención de 54 mg de polvo beige claro.

Rendimiento: 42 %

T°f: 268-269°C

MS: 497,95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,58 (s, 6H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 5,99 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,88 (d, J = 8,61, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

EJEMPLO 140: 6-(2-Ciclohexil-2H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrocloruro de ciclohexilhidrazina.

T°f: 238-240°C

MS: 505,17

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (bs, 3H); 1,58 (bs, 1H); 1,73 (bs, 2H); 1,85 (bs, 4H); 4,03 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,20 (s, 3H); 6,28 (d, J = 1,56, 1H); 7,28 (d, J = 8,43, 1H); 7,40 - 7,55 (m, 3H); 7,68 (d, J = 1,83, 1H); 7,74 (d, J = 8,52, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 141: 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con clorhidrato de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y el éster metílico del ácido 2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-acrílico.

B) Compuesto B: 6-Acetil-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9B anterior con el Compuesto A, 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,63 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 7,34 (dd, J=8,28, J = 2,19, 1H); 7,47 (dd, J = 10,05, J = 2,07, 1H); 7,55 (t, J = 8,20, 1H);

7,72 (d, J = 8,73, 1H); 7,90 (dd, J = 8,67, J = 1,68, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,63 (d, J = 1,5, 1H).

C) Compuesto C: 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto B, 6-Acetil-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

MS: 437,99

D) 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto C, 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrazina monohidrato.

T°f: 325-326°C

MS: 406,78

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,72 (s, 1H); 7,34 (dd, J = 8,4, J = 1,8, 1H); 7,47 (dd, J = 9,9, J = 1,8, 1H); 7,55 (t, J = 8,4, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,77 (bs, 2H); 8,32 (s, 2H); 12,80 - 13,20 (bs, 1H).

EJEMPLO 142: 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 110 anterior a partir del compuesto del ejemplo 141, 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de yodoetano.

T°f: 215-217°C

MS: 435,20

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,42 (t, J = 7,23, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,18 (m, 2H); 6,69 (d, J = 2,19, 1H); 7,33 (dd, J = 8,28, J = 1,83, 1H); 7,46 (dd, J = 10,02, J = 1,92, 1H); 7,51 - 7,65 (m, 2H); 7,76 (m, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,36 (s, 1H).

EJEMPLO 143: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y 2-hidroxietilhidrazina.

MS: 466,85

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto A, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodometano.

T°f: 150-154°C

MS: 481,00

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,11 (s, 3H); 3,68 (t, J = 5,52, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,27 (t, J = 5,61, 2H); 6,35 (d, J = 1,8, 1H); 7,38 - 7,50 (m, 3H); 7,52 (d, J = 1,77, 1H); 7,68 (d, J = 1,83, 1H); 7,74 (d, J = 8,52, 1H); 8,02 (d, J = 1,38, 1H); 8,26 (s, 1H).

EJEMPLO 144:

3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-etoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter etílico de clorometilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,09 (t, J=7,0, 3H); 3,52 (q, J=7,0, 2H); 4,02/4,03 (S/s, 3H); 4,17/4,20 (S/s, 3H); 5,45 (s, 2H); 6,51/6,80 (s/S, 1H); 7,45-7,78 (m, 5H); 7,94/8,10 (S/s, 1H), 8,22-8,34 (m, 2H).

T°f= 183°C-189°C

EJEMPLO 145: 6-(1-Acetil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,72 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 7,15 (d, J=2,85, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,71 (m, 2H); 7,91 (d, J=8,55, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,47 (m, 2H).

T°f= 256°C-260°C (dec.)

EJEMPLO 146: 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A : Éster bencílico del ácido {4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico

Se procede como para el ejemplo 8 anterior a partir del compuesto de la prep. 1.2, 6-Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de N-benciloxicarbonilglicina tioamida.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,55 (d, J= 6,15, 2H); 5,10 (s, 2H); 7,32-7,46 (m, 7H); 7,67 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 8,25 (s, 2H); 8,44 (s, 1H).

B) 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 780 mg (1,3 mmoles) del compuesto A, éster bencílico del ácido {4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico en 12 mL de ácido trifluoroacético. Añadir 8 mL (10,3 mmoles) de tioanisol y agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Verter sobre una disolución saturada de K2CO3 y extraer con AcOEt. Adsorber en sílice la fase orgánica y purificar en columna de sílice eluida con AcOEt y con AcOEt/MeOH/NH3 90/10/1.

Obtención de 100 mg de polvo amarillo claro.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,17 (s, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

T°f= 176°C-180°C

EJEMPLO 147: N-{4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-metanosulfonamida

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 147, 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metanosulfonilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,03 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,90 (dd, J=1,8, J=8,7, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,10 (bs, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,46 (s, 1H).

T°f= 164°C-169°C

EJEMPLO 148: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter metilico de bromometilo.

Tf = 160-164 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,28 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,83 (m, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,65-7,68 (m, 2H); 7,88-7,91 (dd, J=1,5, 8,6, 1H) ; 7,99 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,46 (d, J=1,2, 1H).

EJEMPLO 149: 6-(2-Ciclopropilmetoximetil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y bromometilciclopropano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 0,20-0,25 (m, 2H); 0,49-0,52 (m, 2H); 1,03-1,11 (m, 1H); 3,43 (d, J=6,8, 2H) ; 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,65-7,68 (m, 2H); 7,89 (dd, J=1,6, J=8,6, 1H) ; 7,97 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,46 (d, J=1,4, 1H).

EJEMPLO 150: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-metoxi-etilamino)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para el ejemplo 21 anterior a partir del compuesto de la prep. 1.2, 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de 1-(2-metoxietil)-2-tiourea.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,30 (s, 3H); 3,53 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 6,94 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,56-7,80 (m, 4H); 8,23 (s, 1H); 8,32 (s, 1H)

EJEMPLO 151: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 6-Acetil-3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 460 mg (1,19 mmoles) del compuesto de la prep. 1.9A, 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 7 mL de DMF y 2 mL de agua. Añadir 543 mg (1,67 mmoles) de carbonato de cesio y 419 mg (2,75 mmoles) de clorodifluoroacetato de sodio. Calentar a 100°C durante 48 horas. Volver a temperatura ambiente. Verter el medio de reacción sobre agua, filtrar el precipitado formado y lavar con agua. Recoger en una mezcla AcOEt/MeOH y adsorber en sílice. Purificar en columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/ciclohexano 50/50 y con AcOEt.

Obtención de 170 mg de polvo beige.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,65 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 7,50 (m, 2H); 7,73 (d, J=2,1, 1H); 7,89 (m, 2H); 8,40 (t, J=59, 1H) ; 8,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H).

B) Compuesto B: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para la prep. 1.10 anterior a partir del compuesto A: 6-Acetil-3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y del reactivo de Bredereck.

C) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 37 anterior con el compuesto B, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y oxalato de etil hidrazina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,29 (t, J=7,2, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,17 (d, J=7,2, 2H) ;6,38 (s, 1H) ; 7,44 (m, 4H); 7,72 (d, J=2,1, 1H) ; 7,86 (d, J=8,1, 1H) ; 8,09 (d, J=1,5, 1H); 8,40 (t, J=60, 1H); 8,44 (s, 1H).

EJEMPLO 152: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-carbaldehido

Poner en suspensión 258 mg (0,548 mmoles) del compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 10 mL de CHCl3. Añadir 177 mg (0,82 mmoles) de clorocromato de piridinio (PCC). Agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Depositar el medio de reacción directamente en una columna de sílice y purificar la mezcla eluyendo con 100% AcOEt.

Obtención de 163 mg de polvo amarillo.

MS: 468,01

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,64, 1H); 8,00 (d, J = 8,55, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,59 (s, 2H); 10,03 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 139 anterior con el compuesto A, 4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-carbaldehido y bromuro de metilmagnesio

T°f: 280-285°C

MS: 484,3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,51 (d, J = 6,45, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,99 (m, 1H); 6,15 (d, J = 4,89, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,44 (d, J = 1,29, 1H).

EJEMPLO 153: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-fluorometil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 150 mg (0,319 mmoles) del compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 3 mL de CH2Cl2. A 0°C, añadir 51 µL de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST). Agitar a 0°C durante 2 horas. Volver a añadir 100µL de DAST (presencia de producto de partida) y dejar con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Añadir H2O, extraer con CH2Cl2, secar sobre MgSO4, filtrar y concentrar a sequedad adsorbiendo en sílice. Purificar en columna de sílice eluida con AcOEt/Ciclohexano 40% y con AcOEt/Ciclohexano 30%. Recoger el resto en MeOH, filtrar el precipitado, lavarlo con MeOH y con una cantidad mínima de Et2O.

Obtención de 50 mg de polvo amarillo claro.

T°f: 259-260°C

MS: 471,95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,66 - 5,81 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,89 (d, J = 8,58, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,47 (s, 1H).

EJEMPLO 154: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Disolver 209 mg (0,49 mmoles) del compuesto del ejemplo 47, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 3 mL de DMF. Volver a añadir 30 mg (0,74 mmoles) de NaH 60% y una punta de espátula de dibenzo-18-crown-6. Añadir 80 µL de éter metílico de bromometilo. Agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Verter el medio de reacción sobre agua, extraer con AcOEt, secar sobre MgSO4, filtrar y evaporar a sequedad adsorbiendo en sílice. Purificar en columna de sílice eluida con un gradiente de AcOEt/Ciclohexano 50% y con AcOEt/Ciclohexano 40% y finalmente con AcOEt 100%. Triturar el resto en MeOH para obtener un sólido beige.

Obtención de 28 mg de polvo beige.

T°f: 173-176°C

MS: 467,84

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,28 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,64 (s, 2H); 7,44 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,78 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,40 (s, 1H).

EJEMPLO 155: dimetilamida del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-sulfónico

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de dimetil sulfamoilo.

RMN 1H DMSO: 2,92 (s, 6H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,09 (d, J=3, 1H) ; 7,47 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,85 (dd, J=1,5, J=8,6, 1H) ; 8,31 (m, 1H); 8,45 (s, 1H).

EJEMPLO 156: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-fluoro-1-metil-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 153 anterior con el compuesto del ejemplo 139.

EJEMPLO 157 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep 1.10 y 2-hidroxietilhidrazina

T°f: 204-206°C

MS: 467,3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,75 (q, J = 5,7, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,16 (m, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,91 (t, J = 5,31, 1H); 6,35 (d, J = 1,74, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 3H); 7,51 (d, J = 1,77, 1H); 7,69 (d, J = 1,89, 1H); 7,72 (m, 1H); 8,05 (d, J = 1,26, 1H); 8,26 (s, 1H).

EJEMPLO 158: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{1-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 51 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y 1-(2-cloroetil)pirrolidina

EJEMPLO 159: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-acetil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 53, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metoxiacetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,3 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,92 (s, 2H); 7,43-7,50 (m, 2H); 7,68-7,75 (m, 3H); 8,25 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,38 (s, 1H).

EJEMPLO 160: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-acetil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metoxi acetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,44 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 7,18 (d, J=2,7, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,90 (dd, J=1,5, J=8,6, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,50 (m, 2H).

Tf= 243°C-247°C

EJEMPLO 161: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 40 anterior con el compuesto del ejemplo 151B, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrazina monohidrato.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,86 (s, 3H); 6,75 (s, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,74 (m, 4H); 8,35 (t, J=57, 1H); 8,41 (s, 2H); 12,89 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 110 anterior con el compuesto A, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yodoetano.

EJEMPLO 162: éster 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 82, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de pivaloilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (s, 9H); 3,86 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 6,76 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,62 (d, J=8,4, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,29 (m, 2H).

Tf=145°C-150°C

EJEMPLO 163: 6-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 53, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de pivaloilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,48 (s, 9H); 2,28 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 7,16-7,22 (m, 2H); 7,66-7,79 (m, 4H); 8,22 (d, J=4,02, 2H) ; 8,50 (s, 1H).

EJEMPLO 164: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-(3,3,3-trifluoro-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

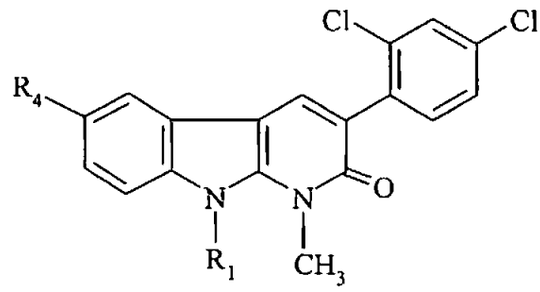
Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,57 (q, J=12,3, 2H); 7,26 (d, J=2,9, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,71 (m, 2H); 7,94 (d, J=8,6, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,56 (m, 2H).

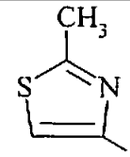
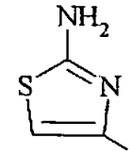
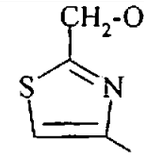
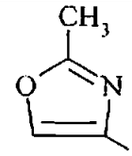
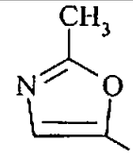
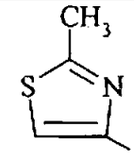
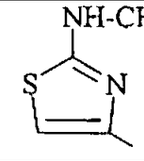
Tf= 262°C-268°C (dec.)

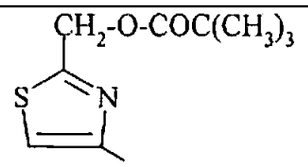
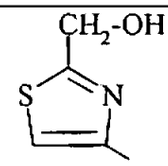
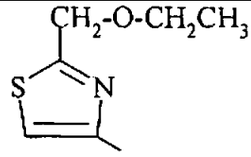
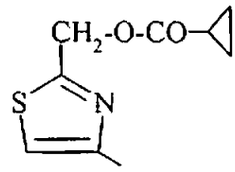
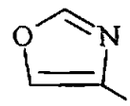
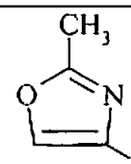
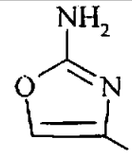
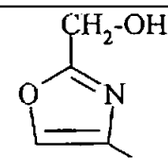
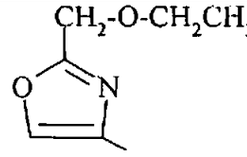
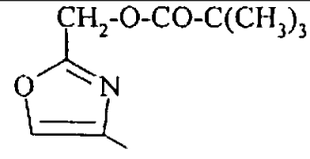
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

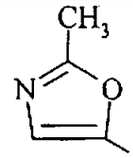
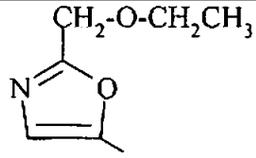
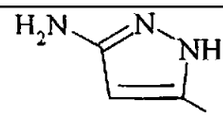
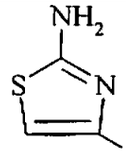
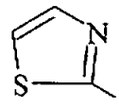
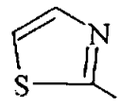
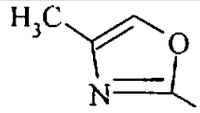
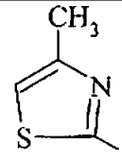
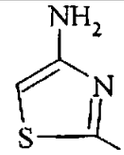
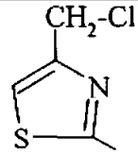
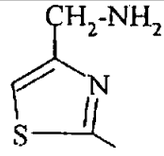
TABLA I

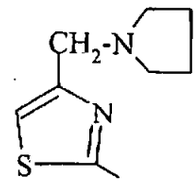
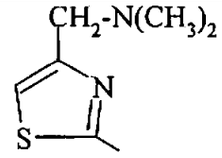
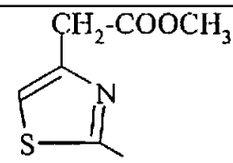
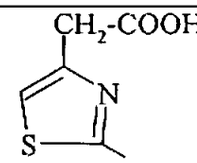
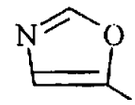
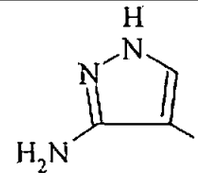
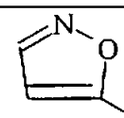
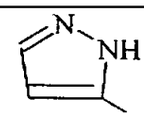
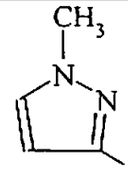
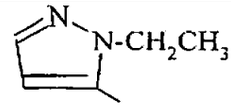
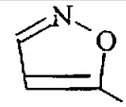


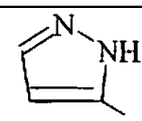
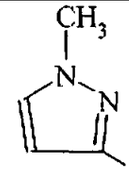
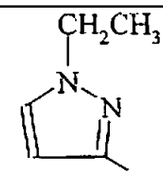
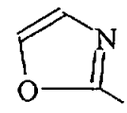
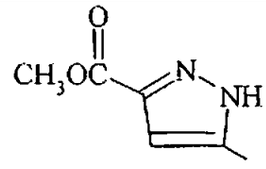
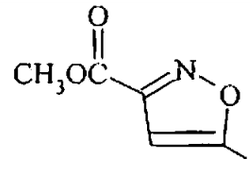
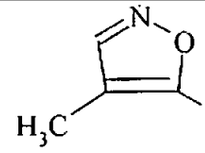
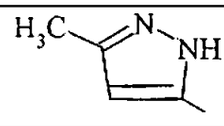
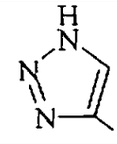
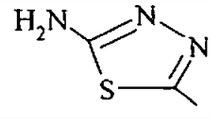
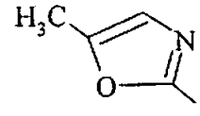
(I)

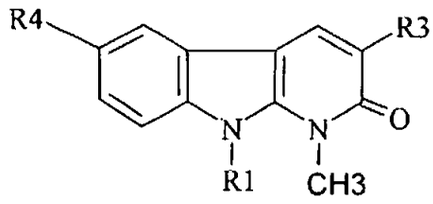
Compuestos N°	R_1	R_4	F°C RMN
1	H		> 350 (dec.)
2	H		> 350 (dec.)
3	H		RMN
4	H		RMN
5	H		338-340
6	$-CH_3$		253-254
7	$-CH_3$		RMN

8	-CH_3		193-195
9	-CH_3		261-262
10	-CH_3		RMN
11	-CH_3		RMN
12	-CH_3		221-222
13	-CH_3		222-223
14	-CH_3		295-297
15	-CH_3		RMN
16	-CH_3		RMN
17	-CH_3		RMN

18	-CH_3		239-240
19	-CH_3		179-180
20	-CH_3		284-286
21	-CH_3		272-273
22	H		RMN
23	-CH_3		RMN
24	-CH_3		258-261
25	-CH_3		255-257
26	-CH_3		RMN
27	-CH_3		277-281
28	-CH_3		261-266

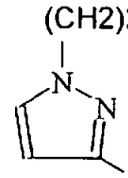
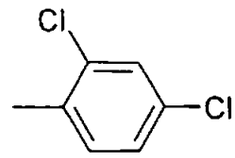
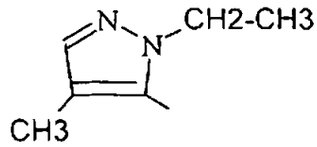
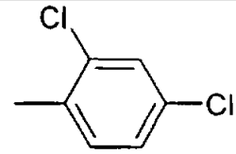
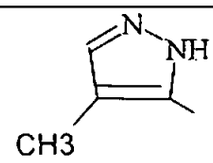
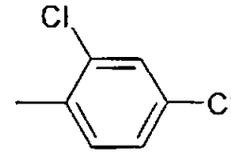
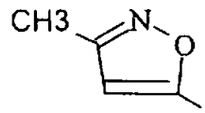
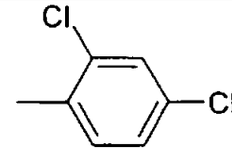
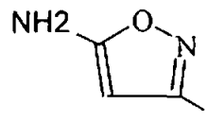
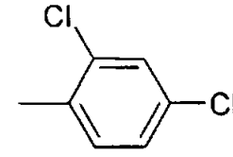
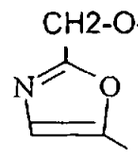
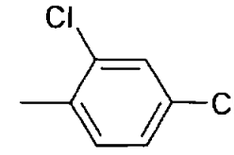
29	-CH_3		222-226
30	-CH_3		RMN
31	-CH_3		198-201
32	-CH_3		234-239
33	-CH_3		170-174
34	-CH_3		240-245
35	H		320-323
36	H		246-250
37	H		129-135
38	H		255-258
39	-CH_3		241-242

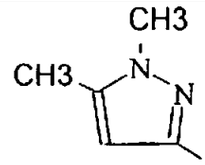
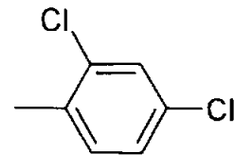
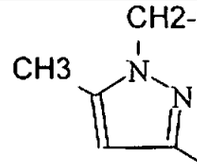
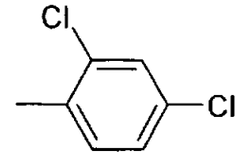
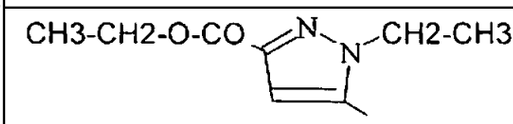
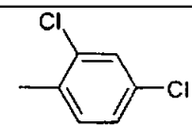
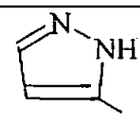
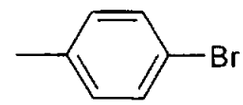
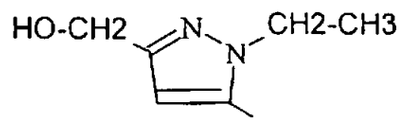
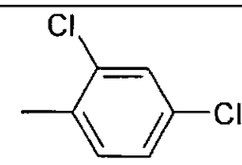
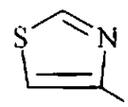
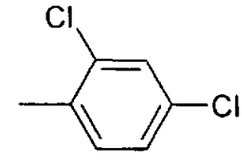
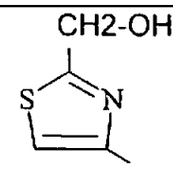
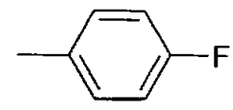
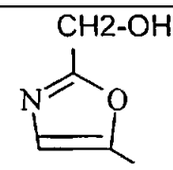
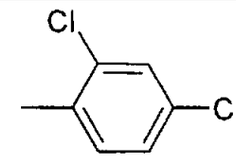
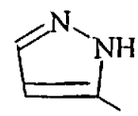
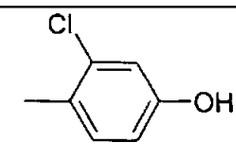
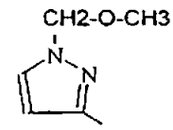
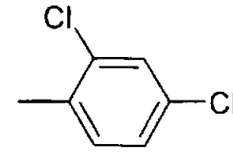
40	-CH_3		281-282
41	-CH_3		287-290
42	-CH_3		230-232
43	-CH_3		232-233
44	-CH_3		290-292
45	-CH_3		280-281
46	-CH_3		233-234
47	-CH_3		309-310
48	-CH_3		274-275
49	-CH_3		321-323
50	-CH_3		289-292

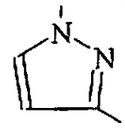
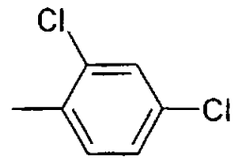
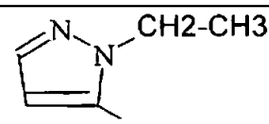
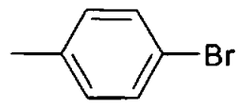
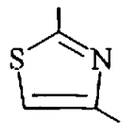
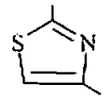
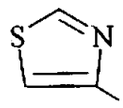
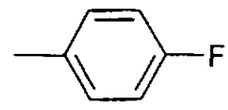
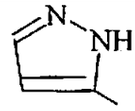
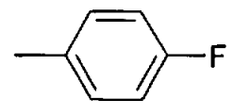
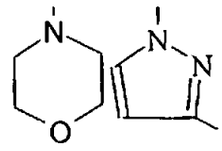
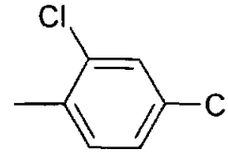
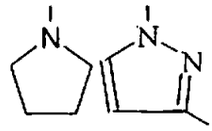
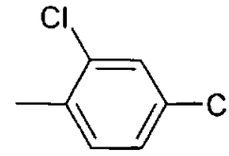
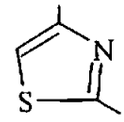
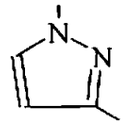
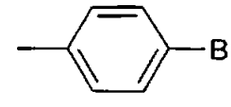


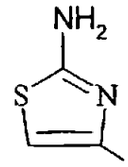
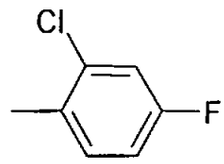
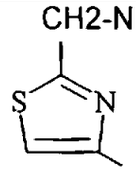
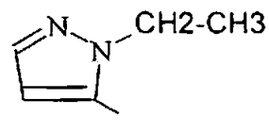
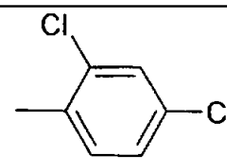
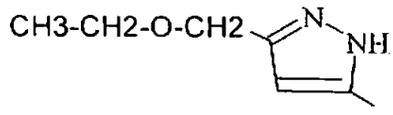
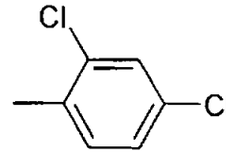
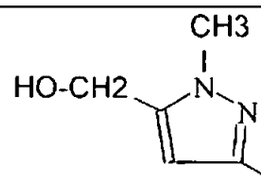
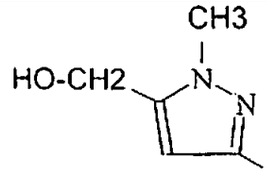
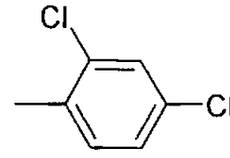
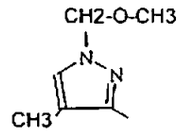
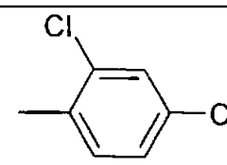
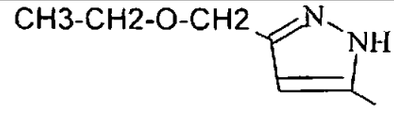
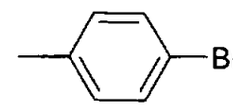
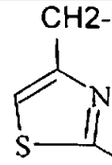
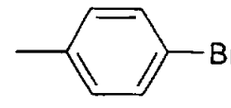
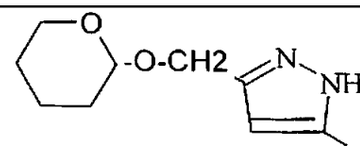
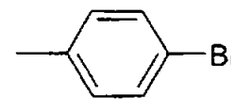
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

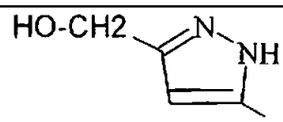
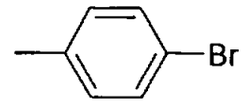
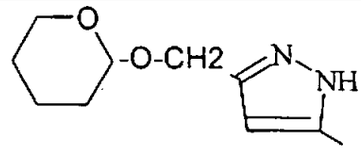
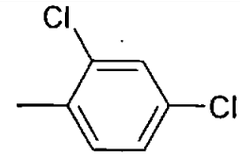
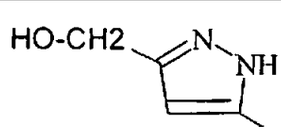
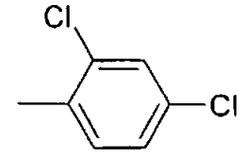
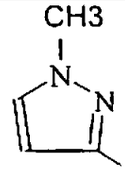
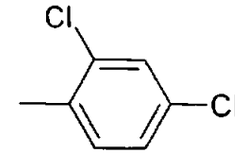
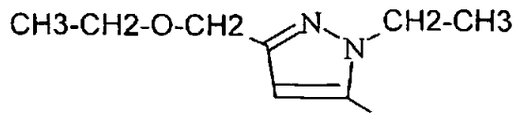
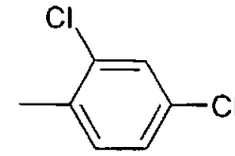
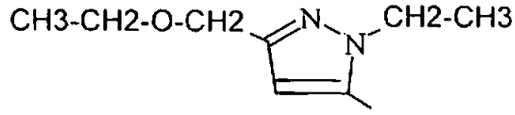
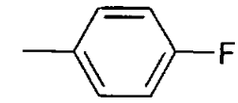
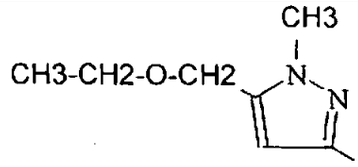
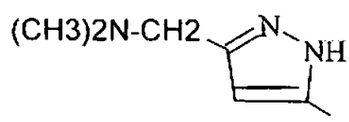
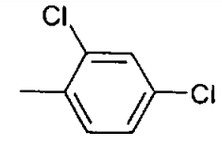
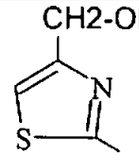
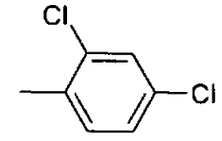
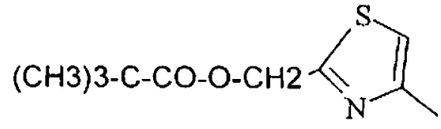
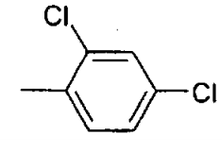
TABLA II

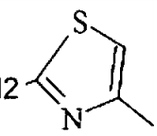
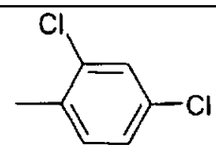
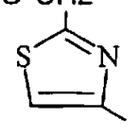
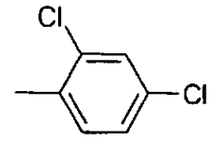
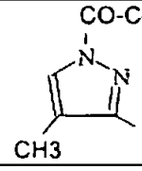
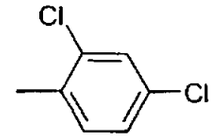
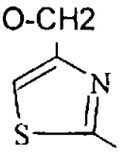
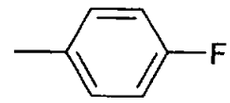
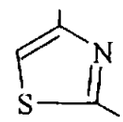
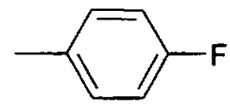
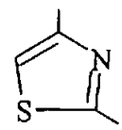
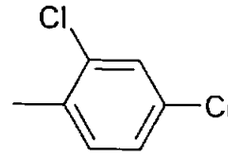
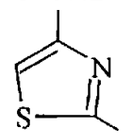
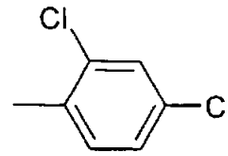
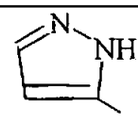
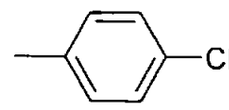
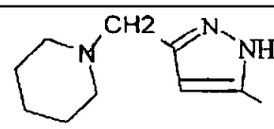
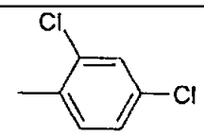
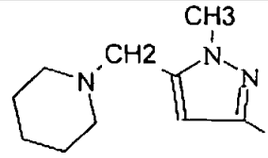
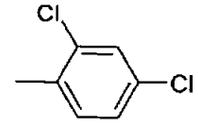
	R1	R4	R3	
51	CH_3			RMN
52	CH_3			RMN
53	CH_3			RMN
54	CH_3			RMN
55	CH_3			RMN
56	CH_3			RMN

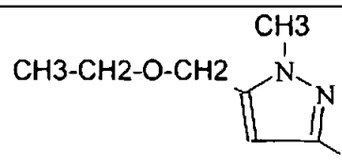
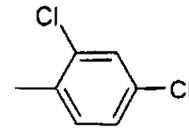
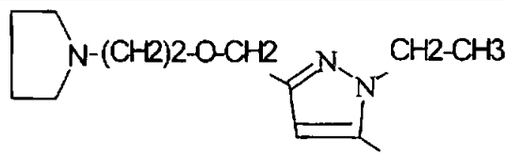
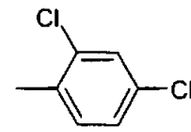
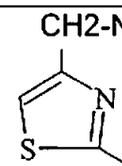
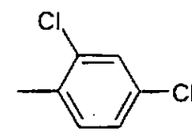
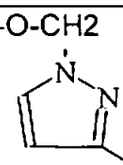
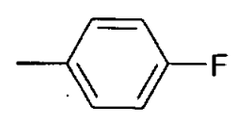
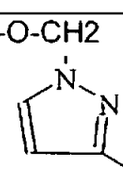
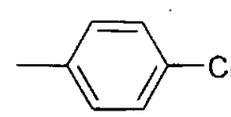
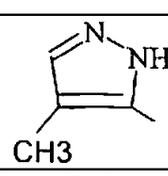
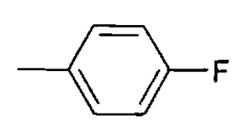
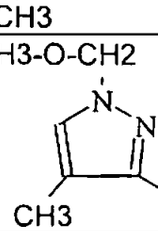
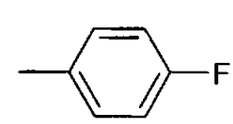
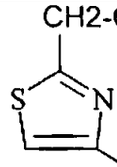
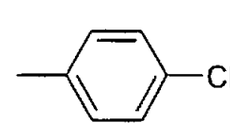
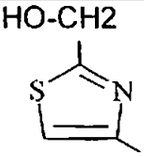
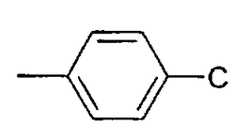
57	CH_3			RMN
58	CH_3			RMN
59	CH_3			RMN
60	CH_3			RMN
61	CH_3			RMN
62	CH_3			RMN
63	CH_3			RMN
64	CH_3			RMN
65	CH_3			RMN
66	CH_3			RMN

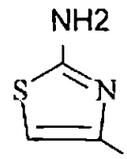
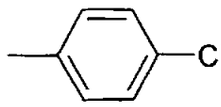
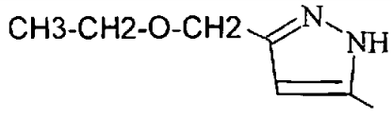
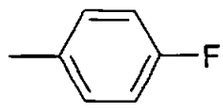
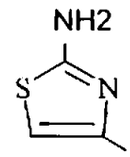
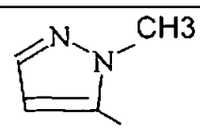
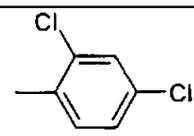
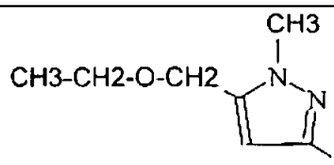
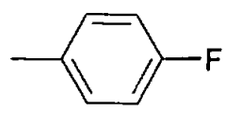
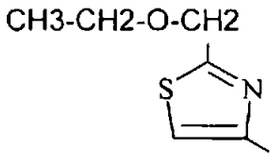
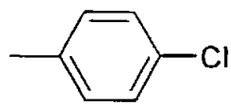
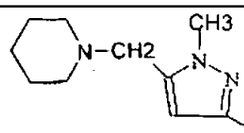
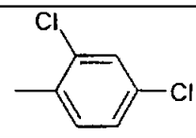
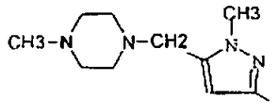
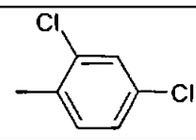
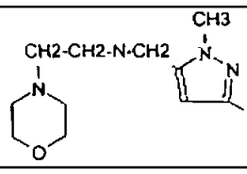
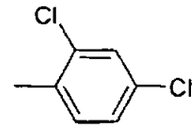
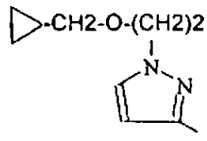
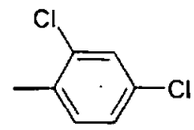
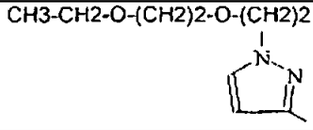
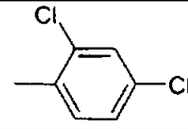
67	CH_3	(CH2)2-O-CH3 		RMN
68	CH_3			RMN
69	CH_3	CH2-O-CH2-CH3 		RMN
70	CH_3	CH2-O-CO-C(CH3)3 		RMN
71	CH_3			RMN
72	CH_3			RMN
73	CH_3	CH2-CH2 		RMN
74	CH_3	CH2-CH2 		RMN
75	CH_3	CH2-NH2 		RMN
76	CH_3	CH2-CH3 		RMN

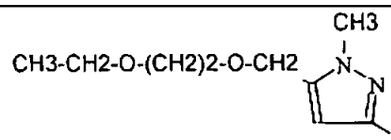
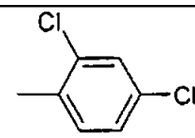
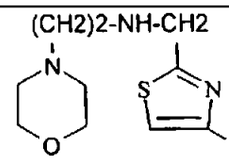
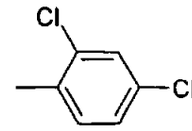
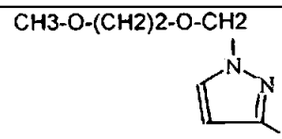
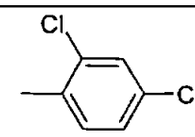
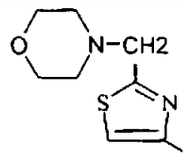
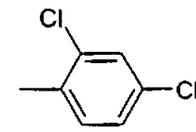
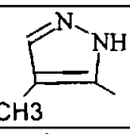
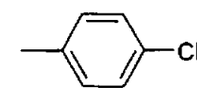
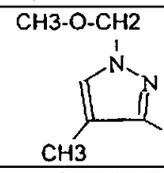
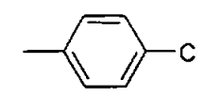
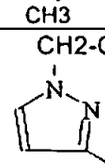
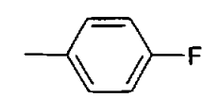
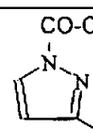
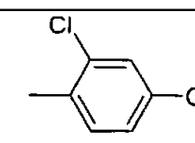
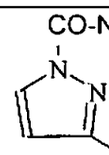
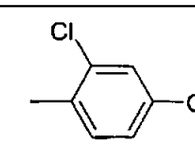
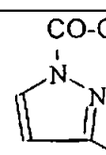
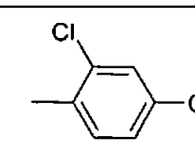
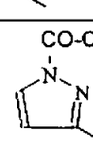
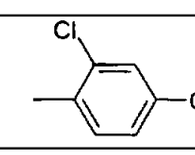
77	CH_3			RMN
78	CH_3			RMN
79	CH_3			RMN
80	CH_3			RMN
81	CH_3			RMN
82	CH_3			RMN
83	CH_3			RMN
84	CH_3			RMN
85	CH_3			RMN
86	CH_3			RMN

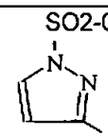
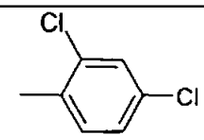
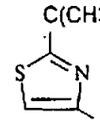
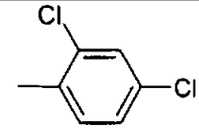
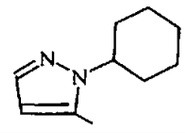
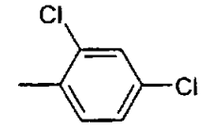
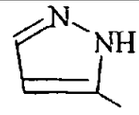
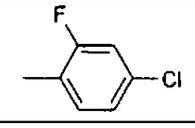
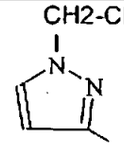
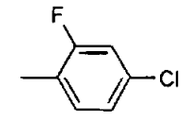
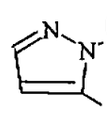
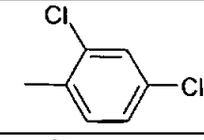
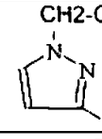
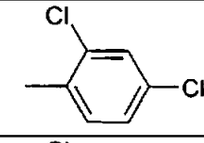
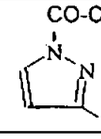
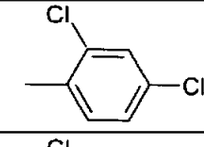
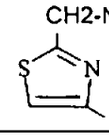
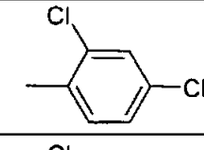
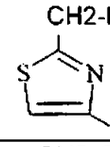
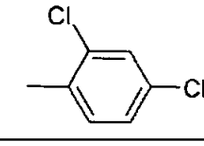
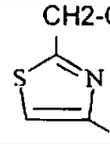
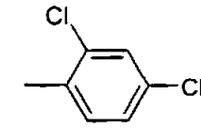
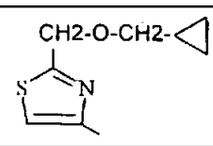
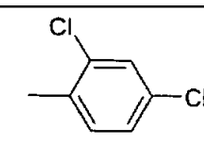
87	CH_3			RMN
88	CH_3			RMN
89	CH_3			RMN
90	CN			RMN
91	CH_3			RMN
92	CH_3			RMN
93	CH_3			RMN
94	CH_3			RMN
95	CH_3			RMN
96	CH_3			RMN

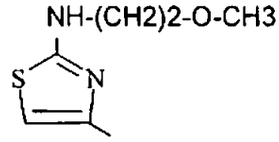
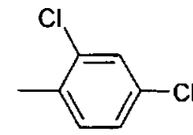
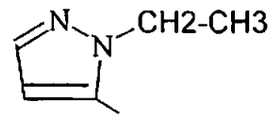
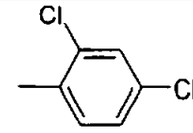
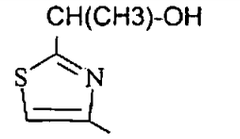
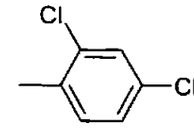
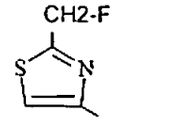
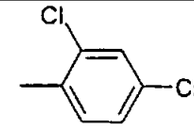
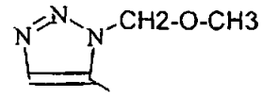
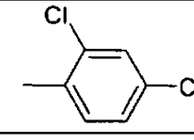
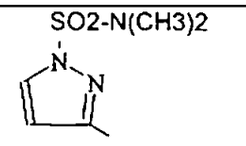
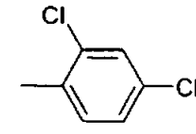
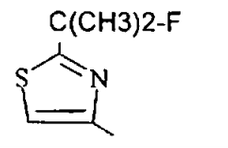
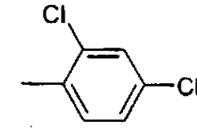
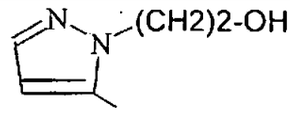
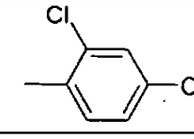
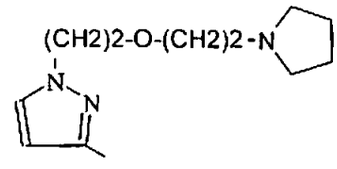
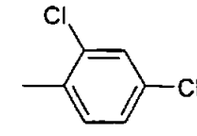
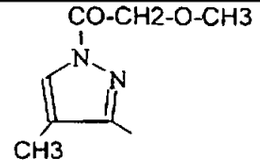
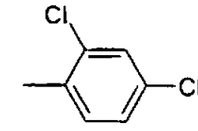
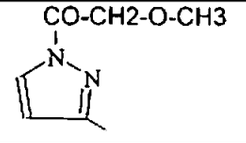
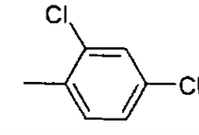
97	CN	(CH3)3-C-CO-O-CH2 		RMN
98	CH_3	CH3-O-CH2 		RMN
99	CH_3	CO-C-(CH3)3 		RMN
100	CH_3	HO-CH2 		RMN
101	CH_3	CH3-O-CH2 		RMN
102	CH_3	CH3-O-CH2 		RMN
103	CH_3	CH3-CH2-O-CH2 		RMN
104	CH_3			RMN
105	CH_3			RMN
106	CH_3			RMN

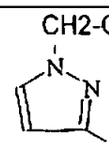
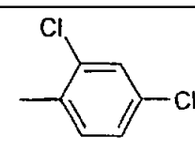
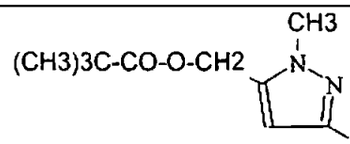
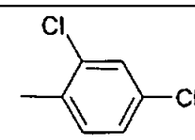
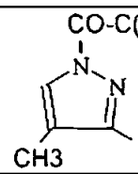
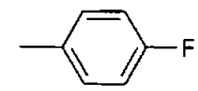
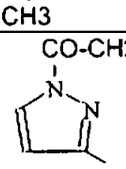
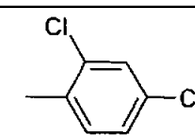
107	CH_3			RMN
108	CH_3			RMN
109	H			RMN
110	CH_3			RMN
111	CH_3			RMN
112	CH_3			RMN
113	CH_3			RMN
114	CH_3			RMN
115	CH_3			RMN

116	CH_3			RMN
117	CH_3			RMN
118	CH_3			RMN
119	CH_3			RMN
120	CH_3			RMN
121	CH_3			RMN
122	CH_3			RMN
123	CH_3			RMN
124	CH_3			RMN
125	CH_3			RMN
126	CH_3			RMN

127	CH_3			RMN
128	CH_3			RMN
129	CH_3			RMN
130	CH_3			RMN
131	CH_3			RMN
132	CH_3			RMN
133	CH_3			RMN
134	CH_3			RMN
135	CH_3			RMN
136	CH_3			RMN
137	CH_3			RMN

138	CH_3			RMN
139	CH_3			RMN
140	CH_3			RMN
141	CH_3			RMN
142	CH_3			RMN
143	CH_3			RMN
144	CH_3			RMN
145	CH_3			RMN
146	CH_3			RMN
147	CH_3			RMN
148	CH_3			RMN
149	CH_3			RMN

150	CH_3			RMN
151	CHF2			RMN
152	CH_3			RMN
153	CH_3			RMN
154	CH_3			RMN
155	CH_3			RMN
156	CH_3			RMN
157	CH_3			RMN
158	CH_3			RMN
159	CH_3			RMN
160	CH_3			RMN

161	CHF2			RMN
162	CH_3			RMN
163	CH_3			RMN
164	CH_3			RMN

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se han ensayado *in vitro* en una línea celular humana de cáncer de mama: la línea MDA-MB-231 disponible dirigiéndose a la American Type Culture Collection (referencia HTB26).

La evaluación del efecto antiproliferativo se ha efectuado según J.M. Derocq et al., FEBS Letters, 1998, 425, 419-425: se mide la tasa de incorporación de la [3H]timidina en el ADN de las células tratadas, después de 96 horas de incubación de un compuesto de fórmula (I). La concentración inhibidora 50 (CI50) se define como la concentración que inhibe la proliferación celular un 50 %.

Los compuestos según la invención presentan una CI50 generalmente inferior a 10 µM en la línea MDA-MB-231.

Los compuestos de fórmula (I) también se han ensayado en otra línea celular humana de cáncer de mama, llamada línea multirresistente MDR, (del inglés multi-drug-resistant) y denominada MDA-A_1. Esta línea está descrita por E. Collomb, C. Dussert y P.M. Martin en Cytometry, 1991, 12(1), 15-25.

El término "multirresistente" que califica esta línea, significa que de manera general dicha línea es poco sensible a los fármacos para quimioterapia comúnmente utilizados y, en particular, a los antimitóticos de origen natural tales como paclitaxel, vincristina o vinblastina.

Los compuestos según la invención presentan una CI50 generalmente inferior a 10 µM en la línea multirresistente MDA-A_1.

Así, según la presente invención, parece que los compuestos de fórmula (I) inhiben la proliferación de células tumorales, incluyendo la proliferación de células que presentan una multirresistencia. Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención poseen una actividad anticancerígena.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales.

Como inhibidor de la proliferación de las células tumorales, estos compuestos son útiles en el tratamiento de todos los tipos de neoplasmas, de cualquier origen, sean o no sólidos, benignos o malignos, primarios o metastásicos, carcinomas, sarcomas, adenomas o adenocarcinomas, en particular: cáncer de mama; cáncer de pulmón ; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio y vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluyendo hemangiomas, melanomas, sarcomas, incluyendo el sarcoma de Kaposi; tumores de cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas o meningiomas; tumores que proceden de tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas o mielomas.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable

desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden utilizarse a dosis diarias de 0,002 a 2.000 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente a dosis diarias de 0,1 a 300 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,02 a 10.000 mg por día, más particularmente de 1 a 3.000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas, y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

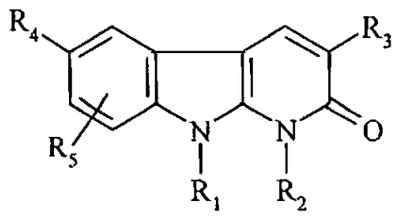
La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico o hidratos o solvatos.

Según la presente invención, el o los compuestos de fórmula (I) puede administrarse asociados con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos, elegidos entre los descritos en la bibliografía o los conocidos por el experto en la técnica: se pueden citar, en particular, los compuestos antitumorales tales como los agentes alquilantes tales como los alquilsulfonatos (busulfán), dacarbazina, procarbazina, mostazas nitrogenadas (clormetina, melfalán, clorambucilo), ciclofosfamida, ifosfamida; nitrosoureas tales como carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina; alcaloides antineoplásicos tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel o taxotere; antibióticos antineoplásicos tales como actinomicina; agentes intercalantes, antimetabolitos antineoplásicos, antagonistas de folatos, metotrexato; inhibidores de la síntesis de purinas; los análogos de la purina tales como mercaptopurina, 6-tioguanina; inhibidores de la síntesis de pirimidinas, inhibidores de aromatasa, capecitabina, los análogos de la pirimidina tales como fluorouracilo, gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; brequinar; los inhibidores de topoisomerasas tal como camptotecina o etopósido; agonistas y antagonistas hormonales anticancerígenos incluyendo tamoxifeno; inhibidores de quinasas, imatinib, sutinib, sorafenib; inhibidores de factores de crecimiento; los antiinflamatorios tales como pentosan polisulfato, corticosteroides, prednisona, dexametasona, antraciclinas, incluyendo doxorubicina, bleomicina, mitomicina y metramicina; complejos metálicos anticancerígenos, complejos de platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino ; interferón alfa, trifeniltiofosforamida, altretamina; los agentes antiangiogénicos tal como bevacizumab; anticuerpos bloqueantes de los factores de crecimiento o sus receptores tales como trastuzumab; los inhibidores del proteasoma tal como bortezomib; talidomida; adyuvantes de inmunoterapia; o vacunas.

La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I) :



(I)

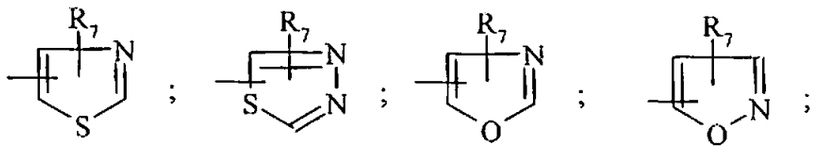
en la que:

- R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C4), CN, CF3 o CHF2;

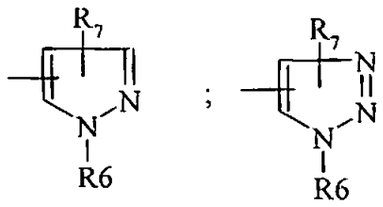
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4);

- R3 representa un fenilo no sustituido o sustituido uno o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), o un grupo alcoxi (C1-C4);

- R4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



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



(E) (F)

- R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4) o un grupo alcoxi (C1-C4);

R6 se elige entre un átomo de hidrógeno,

un grupo -SO2-R12,

un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)

un grupo -(CH2)n-NR8R9,

un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),

un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un grupo -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo(C1-C4)
un grupo -(CH2)nHal,
un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10
un grupo -CO2–(CH2)m -O-R10,
un grupo -(CH2)n-COOR11;
un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, CO-NH-R10, -CO–alquilo(C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)

R7 se elige entre el átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)
un grupo -(CH2)n-NR8R9,
un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un grupo -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo(C1-C4)
un grupo -(CH2)nHal,
un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10
un grupo -CO2–(CH2)m -O-R10,
un grupo -(CH2)n-COOR11;
un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, CO-NH-R10, -CO–alquilo(C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)

- R_8 y R_9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4);

- o bien R8 y R9 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno,

- R10 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C4), un grupo alquilcarbonilo(C1-C4)-, un grupo cicloalquilcarbonilo(C3-C6)-, un grupo cicloalquilo(C3-C6)alquilcarbonilo(C1-C4)-, un grupo cicloalquilo(C3-C6), un grupo

heterocicloalquilo(C5-C6), un grupo mono o perfluoro alquilo (C1-C6) o un grupo cicloalquilo(C3-C6)alquilo(C1-C4)-

- R11 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C6) ;

- R12 representa un grupo alquilo(C1-C6), un grupo mono o perfluoro alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo- o un grupo alquilo (C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)-

- m es 1 ó 2

- n es 0, 1 ó 2;

- Hal representa un átomo de halógeno;

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

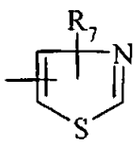
2. Compuesto que responde a la fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

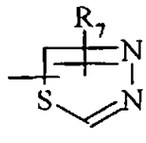
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido uno o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), o un grupo alcoxi (C_1-C_4);

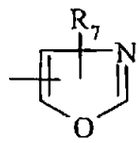
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:


(A)

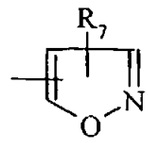
;


(B)

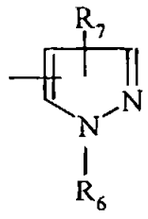
;


(C)

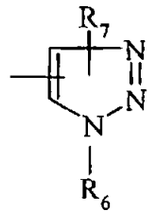
;


(D)

;


(E)

;


(F)

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);

- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo -$(CH_2)_n$-NR_8R_9, un grupo -$(CH_2)_n$Hal, un grupo -CH_2-O-R_{10} o un grupo -$(CH_2)_n$-$COOR_{11}$;

- R_8 y R_9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- o bien R8 y R9 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;

- R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4) o un grupo cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6);

- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- n es 0 ó 1;

- Hal representa un átomo de halógeno;

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

3. Compuesto de fórmula (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R_4 representa un 1,3-tiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

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

4. Compuesto de fórmula (IB) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que R_4 representa un 1,3,4-tiadiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

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

5. Compuesto de fórmula (IC) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que R_4 representa un 1,3-oxazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

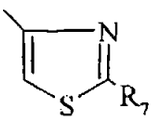
en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula (ID) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que R_4 representa un isoxazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a

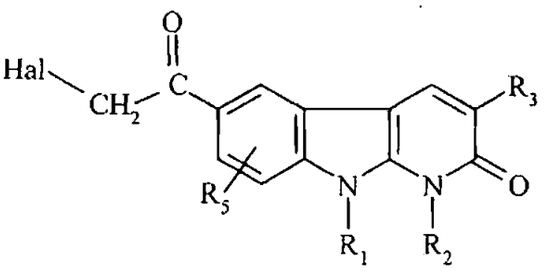
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

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

13. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IA) según la reivindicación 1

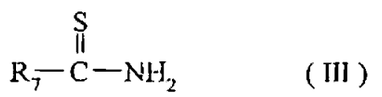
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



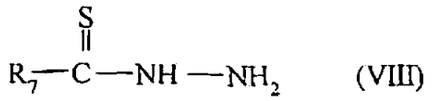
(II)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula:



(III)

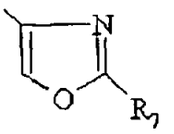
en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.



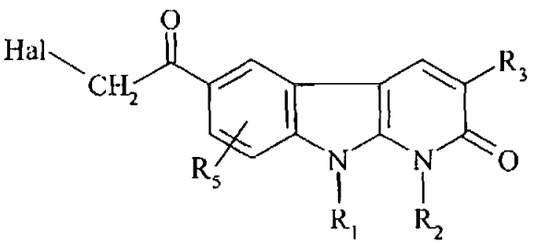
(VIII)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

16. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

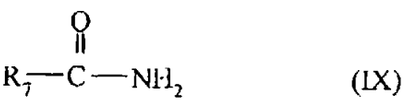
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

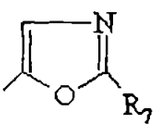
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula:



(IX)

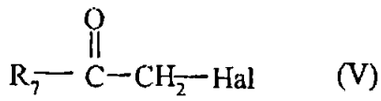
en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

17. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

A) se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

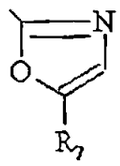
en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



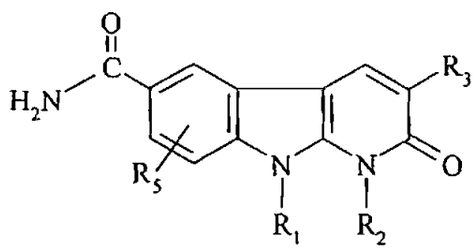
(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

19. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

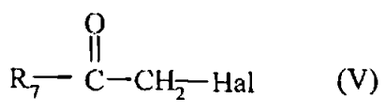
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XIV)

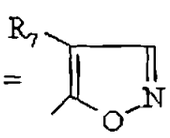
en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



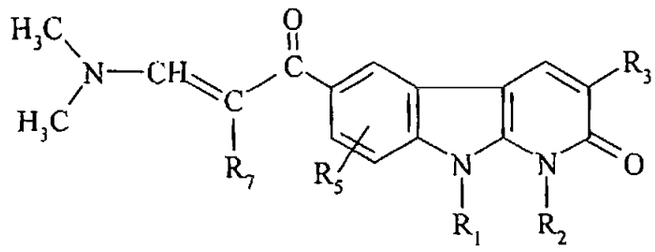
(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

20. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

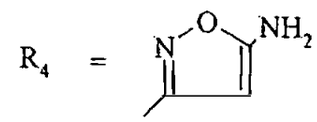
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



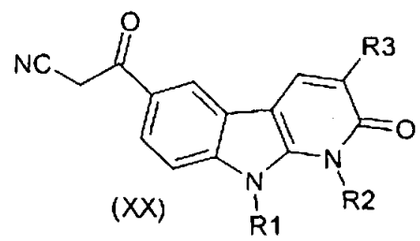
(XVII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

21. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1 en la que



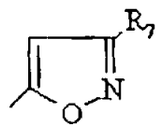
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XX):



(XX)

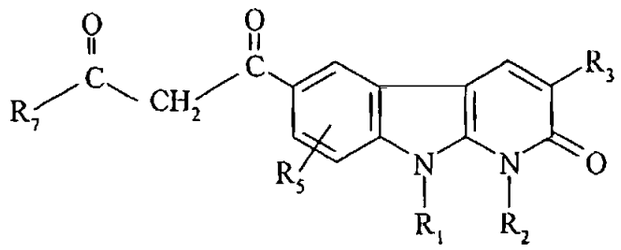
en la que R_1, R_2 y R_3 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

22. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

reivindicación 1

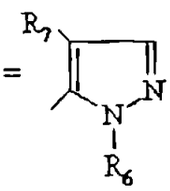
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



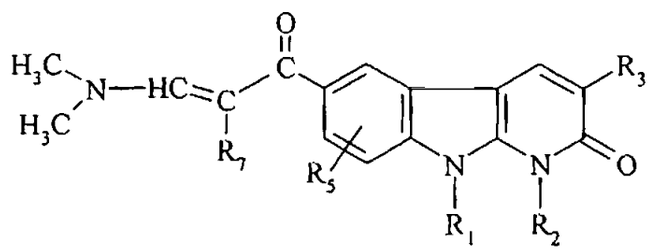
(XVIII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

23. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IE) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



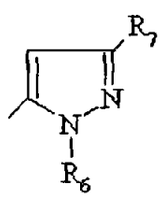
(XVII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:

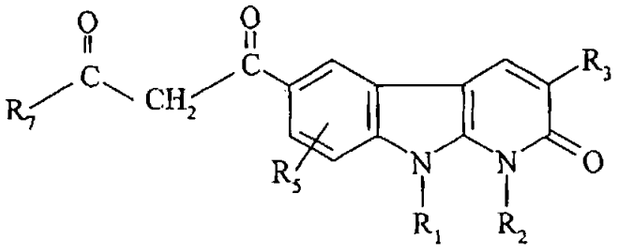
(XIX)

en la que R_6 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

24. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IE) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



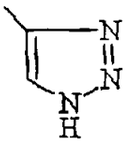
(XVIII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con una hidrazina de fórmula:

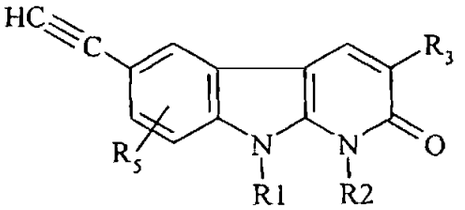


(XIX)

25. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IF) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXII):



(XXII)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con aziduro de sodio.

26. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de adición de este compuesto con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

27. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

28 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado al

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/002330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4375 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, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 846 329 A (SANOFI-SYNTHELABO) 30 April 2004 (2004-04-30) cited in the application abstract; claims 1-7	1
A	WO 2004/037821 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BOURRIE BERNARD [FR]; CASELLAS PIERRE [FR]; DE) 6 May 2004 (2004-05-06) abstract; table 2; compound 7	1
P,X	WO 2005/108398 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BOURRIE BERNARD [FR]; CASELLAS PIERRE [FR]; CIAPE) 17 November 2005 (2005-11-17) table 3	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 February 2007	28/02/2007

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	Eberhard, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2006/002330

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2846329	A	30-04-2004	AU	2003296769 A1	07-06-2004
			BR	0314883 A	02-08-2005
			CA	2502769 A1	21-05-2004
			CN	1729190 A	01-02-2006
			EP	1556382 A1	27-07-2005
			WO	2004041817 A1	21-05-2004
			HR	20050362 A2	31-12-2005
			IS	7815 A	20-04-2005
			JP	2006511498 T	06-04-2006
			KR	20050086421 A	30-08-2005
			MA	27455 A1	01-07-2005
			MX	PA05004349 A	26-08-2005
			US	2005288318 A1	29-12-2005
WO 2004037821	A	06-05-2004	AT	323091 T	15-04-2006
			AU	2003292285 A1	13-05-2004
			DK	1556380 T3	14-08-2006
			EP	1556380 A1	27-07-2005
			FR	2846330 A1	30-04-2004
			JP	2006505577 T	16-02-2006
			PT	1556380 T	31-08-2006
WO 2005108398	A	17-11-2005	AR	048932 A1	14-06-2006
			AU	2005240816 A1	17-11-2005
			CA	2562561 A1	17-11-2005
			EP	1742947 A1	17-01-2007
			FR	2869316 A1	28-10-2005

299

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/002330

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 846 329 A (SANOFI-SYNTHELABO) 30 avril 2004 (2004-04-30) cité dans la demande abrégé; revendications 1-7	1
A	WO 2004/037821 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BOURRIE BERNARD [FR]; CASELLAS PIERRE [FR]; DE) 6 mai 2004 (2004-05-06) abrégé; tableau 2; composé 7	1
P,X	WO 2005/108398 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BOURRIE BERNARD [FR]; CASELLAS PIERRE [FR]; CIAPE) 17 novembre 2005 (2005-11-17) tableau 3	1-28

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
20 février 2007	28/02/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Eberhard, Michael

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2006/002330

300

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2846329	A	30-04-2004	AU	2003296769 A1	07-06-2004
			BR	0314883 A	02-08-2005
			CA	2502769 A1	21-05-2004
			CN	1729190 A	01-02-2006
			EP	1556382 A1	27-07-2005
			WO	2004041817 A1	21-05-2004
			HR	20050362 A2	31-12-2005
			IS	7815 A	20-04-2005
			JP	2006511498 T	06-04-2006
			KR	20050086421 A	30-08-2005
			MA	27455 A1	01-07-2005
			MX	PA05004349 A	26-08-2005
			US	2005288318 A1	29-12-2005
WO 2004037821	A	06-05-2004	AT	323091 T	15-04-2006
			AU	2003292285 A1	13-05-2004
			DK	1556380 T3	14-08-2006
			EP	1556380 A1	27-07-2005
			FR	2846330 A1	30-04-2004
			JP	2006505577 T	16-02-2006
			PT	1556380 T	31-08-2006
WO 2005108398	A	17-11-2005	AR	048932 A1	14-06-2006
			AU	2005240816 A1	17-11-2005
			CA	2562561 A1	17-11-2005
			EP	1742947 A1	17-01-2007
			FR	2869316 A1	28-10-2005

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

301

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	**POUR SUITE À DONNER** voir le formulaire PCT/IPEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2006/002330	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 17.10.2006	Date de priorité *(jour/mois/année)* 20.10.2005
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D471/04		
Déposant Sanofi-Aventis		

1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :
   a. ☒ un total de *(envoyées au déposant et au Bureau international)* 14 feuilles, définies comme suit :
      ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).
      ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.
   b. ☐ *(envoyées au Bureau international seulement)* un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).

4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

☒	Cadre n° I	Base du rapport
☐	Cadre n° II	Priorité
☐	Cadre n° III	Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
☐	Cadre n° IV	Absence d'unité de l'invention
☒	Cadre n° V	Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
☐	Cadre n° VI	Certains documents cités
☒	Cadre n° VII	Certaines irrégularités dans la demande internationale
☐	Cadre n° VIII	Certaines observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international	Date d'achèvement du présent rapport
2007-08-17	09.01.2008
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Eberhard, Michael N° de téléphone +31 70 340-9519

302

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n° PCT/FR2006/002330

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base

   ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée

   ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante , qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
   - ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3.a) et 23.1.b))
   - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4.a))
   - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2.a) ou 55.3.a))

2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

   Description, Pages

   1-126 telles qu'initialement déposées

   Revendications, No.

   1-29 reçue(s) le 13.09.2007 avec lettre du 11.09.2007

   ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :
   - ☐ de la description, pages
   - ☐ des revendications, nos
   - ☐ des dessins, feuilles/fig.
   - ☐ du listage de la ou des séquences *(préciser)* :
   - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences *(préciser)* :

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
   - ☐ de la description, pages
   - ☐ des revendications, nos
   - ☐ des dessins, feuilles/fig.
   - ☐ du listage de la ou des séquences *(préciser)* :
   - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences *(préciser)* :

5. ☐ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur evidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 70.2 e)).

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°
PCT/FR2006/002330

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-29
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-29
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-29
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (FEUILLE SÉPARÉE)

Demande internationale n° PCT/FR2006/002330

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

V.1 Objet

La présente demande concerne des dérivés de 6-heteroarylpyridoindolone, procédés pour préparer lesdits dérivés et leur application therapeutique.

V.2 Documents

Il est fait référence au document suivant:

D1: FR-A-2 846 329

V.3 Nouveauté

Le document D1 divulge des dérivés de pyridoindolone substitués en position 3 par un groupe phényle et en position 5, 6, 7 ou 8 par des groupes R_4 et R_5 (H, Cl, OH, (C_1-C_4)alkyl, ...) étant identiques ou différents et leur utilisation pour combattre des cellules tumorales (abrégé, formule (I); D1). D1 ne divulge pas de dérivés de pyridoindolone ayant un groupe hétérocyclique R_4 en position 6. Par conséquent les revendications 1-29 de la présente demande remplissent les critères de nouveauté (Article 33(2) PCT).

V.4 Activité inventive

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche. Le document D1 divulge des dérivés de pyridoindolone substitués en position 3 par un groupe phényle et en position 5, 6, 7 ou 8 par des groupes R_4 et R_5 (H, Cl, OH, (C_1-C_4)alkyl, ...) étant identiques ou différents et leur utilisation pour combattre des cellules tumorales (abrégé, formule (I); D1).

La différence est que D1 ne divulge pas de groupe hétérocyclique en position 6 de la

pyridoindolone.

Le problème technique est peut être considéré comme étant la mise à disposition de dérivés alternatifs de pyridoindolones et leur application en thérapeutique.

La solution proposé par la présente demande consiste de composés, procédés pour préparer lesdits composés, médicaments, composition pharmaceutiques et utilisation de ces composés pour combattre des cellules tumorales selon les revendications 1-29.

L'homme du métier souhaitant préparer des dérivés alternatifs de pyridoindolones pour combattre des cellules tumorales ne trouve pas de motivation en D1 pour arriver à la solution de la présente demande. Il n'est pas évident pour l'homme du métier d'introduire un groupe hétérocyclique en position 6 de la pyridoindolone. Par conséquent les revendications 1-29 de la présente demande remplissent les critères d'activité inventive (Article 33(3) PCT).

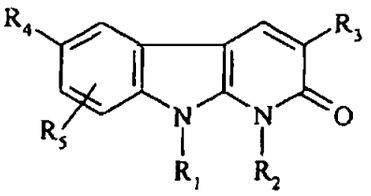
Concernant le point VII

Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale

Revendications 12, 19, 22, 28: Il y a manque des points (12. etc).

NOUVEAU JEU DE REVENDICATIONS
(soumis conformément à l'Art.34 PCT)

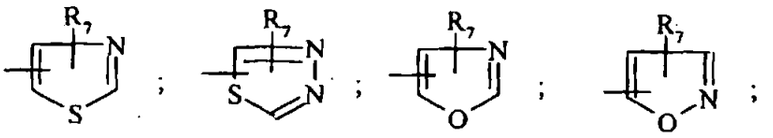
1 Composé répondant à la formule (I) :



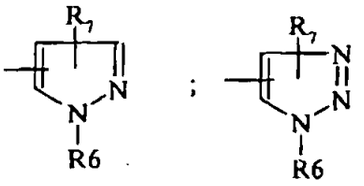
(I)

dans laquelle :

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle, CN, CF3 ou CHF2;
- R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle;
- R3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un groupe (C1-C4) alcoxy;
- R4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



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



(E) (F)

- R5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un groupe (C1-C4) alcoxy ;

R6 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe -SO2-R12,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,

un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, CO-NH-R10, –CO–(C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle

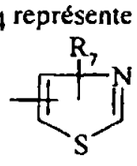
R7 est choisi parmi l'atome d'hydrogène,
un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle
un groupe -(CH2)n-NR8R9,
un groupe -(CH2)n-NH-CO-(C1-C4)alkyle,
un groupe -(CH2)n-NH-SO2-(C1-C4)alkyle,
un groupe-(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un groupe -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un groupe –(CH2)n-O-(CH2)m-O-(C1-C4) alkyle
un groupe –(CH2)nHal,
un groupe, -(C1-C6)alkyle-O-R10
un groupe –CO2–(CH2)m -O-R10,
un groupe -(CH2)n-COOR11;
un groupe (C1-C6)alkylcarbonyle-, (C1-C6) mono ou perfluoro alkylcarbonyle-, CO-NH-R10, –CO–(C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle

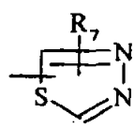
- R8 et R9 représentent chacun indépendamment l'un et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4) alkyle;
- ou bien R8 et R9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle ou, la morpholin-4-yle ou la pipérazinyle éventuellement substituée sur son second atome d'azote ,
- R10 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un groupe (C1-C4) alkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6) cycloalkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6) cycloalkyl(C1-C4) alkylcarbonyle-, un groupe (C3-C6)cycloalkyle , un groupe (C5-C6)hétérocycloalkyle, un groupe (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle, un groupe (C3-C6)cycloalkyle (C1-C4)alkyle-

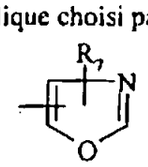
- R11 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C6) alkyle;
- R12 représente un groupe (C1-C6) alkyle, un groupe (C1-C6) mono ou perfluoro alkyle, un groupe cycloalkyle , un groupe cycloalkylalkyle-, un groupe (C1-C6) alkyle-O-(C1-C4) alkyle-
- m est 1, 2
- n est 0, 1, 2;
- Hal représente un atome d'halogène ;

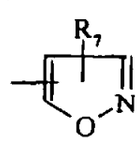
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

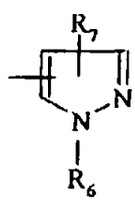
2. Composé répondant à la formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
- R_3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :

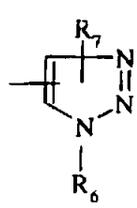

(A)


(B)


(C)


(D)


(E)


(F)

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, un groupe $-(CH_2)_nHal$, un groupe $-CH_2-O-R_{10}$, un groupe $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment l'un et l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;

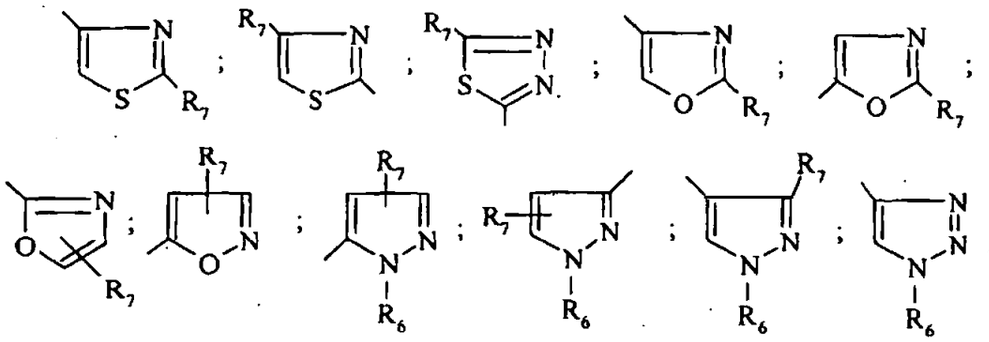
- ou bien R_8 et R_9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle ou la morpholin-4-yle ;
- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_6) cycloalkylcarbonyle;
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle;
- n est 0 ou 1;
- Hal représente un atome d'halogène ;

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

3. Composé de formule (IA) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,3-thiazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
4. Composé de formule (IB) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,3,4-thiadiazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
5. Composé de formule (IC) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,3-oxazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
6. Composé de formule (ID) selon la revendication 1 lou 2 dans laquelle R_4 représente un isoxazole substitué par R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
7. Composé de formule (IE) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1*H*-pyrazole substitué par R_6 et R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
8. Composé de formule (IF) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_4 représente un 1,2,3-triazole substitué par R_6 et R_7 et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;

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

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ;
- R_4 représente un radical hétérocyclique choisi parmi :



- R_5 représente un atome d'hydrogène ;
- R_6 représente un atome d'hydrogène, un méthyle ou un éthyle;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un méthyle, un amino, un méthylamino, un aminométhyle, un (diméthylamino)méthyle, un pyrrolidin-1-ylméthyle, un chlorométhyle, un hydroxyméthyle, un éthoxyméthyle, un [(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyle, un [(cyclopropylcarbonyl)oxy]méthyle, un méthoxycarbonyle, un 2-méthoxy-2-oxo éthyle, un carboxyméthyle;

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

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R_2 représente un méthyle ;
- R_3 représente un 2,4-dichlorophényle ;
- R_4 représente :

. un 2-méthyl-1,3-thiazol-4-yle, un 2-amino-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(méthylamino)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyl)-1,3-thiazol-4-yle, un 2-[(cyclopropylcarbonyl)oxy]méthyle ;

. un 1,3-thiazol-2-yle, un 4-méthyl-1,3-thiazol-2-yle, un 4-amino-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(aminométhyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-[(diméthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(pyrrolidin-1-ylméthyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(chlorométhyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-1,3-thiazol-2-yle, un 4-(carboxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yle;

. un 1,3-oxazol-4-yle, un 2-méthyl-1,3-oxazol-4-yle, un 2-amino-1,3-oxazol-4-yle, un 2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-4-yle, un 2-[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthyl]-1,3-oxazol-4-yle;

. un 1,3-oxazol-5-yle, un 2-méthyl-1,3-oxazol-5-yle, un 2-(éthoxyméthyl)-1,3-oxazol-5-yle;

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

. un isoxazol-5-yle, un 4-méthylisoxazol-5-yle, un 3-(méthoxycarbonyl)isoxazol-5-yle;

. un 1*H*-pyrazol-5-yle, un 1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-(méthoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 3-amino-1*H*-pyrazol-5-yle ;

. un 1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yle, un 1-éthyl-1H-pyrazol-3-yle;

. un 3-amino-1*H*-pyrazol-4-yle ;

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

. un 1*H*−1,2,3-triazol-4-yle ;

- R_5 représente un atome d'hydrogène;

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

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 choisi parmi :

- 6-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- Pivalate de [4-[3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-2-oxo-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-b]indol-6-yl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyle ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-6-[2-(éthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-oxazol-4-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(2-méthyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 6-(3-Amino-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 6-[4-(Aminométhyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;
- 6-(3-Amino-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(2,4-dichlorophényl)-1,9-diméthyl-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

- 3-(2,4-Dichlorophényl)-1,9-diméthyl-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1,9-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-b]indol-2-one ;

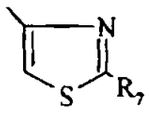
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

12 Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 choisi parmi les composés suivants :

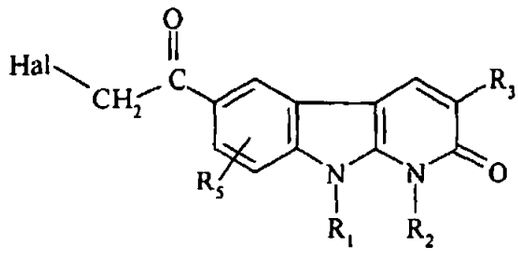
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-bromo-phenyl)-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-3-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(2-methoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(5-ethoxymethyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- : 3-(4-Fluoro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(4-Chloro-phenyl)-6-(2-ethoxymethyl-thiazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one
- 3-(2,4-Dichloro-phenyl)-6-(1-methoxymethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-pyrido[2,3-b]indol-2-one

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

13. Procédé de préparation des composés de formule (IA) selon la revendication 1

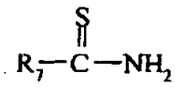
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(II)

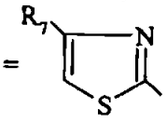
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule :



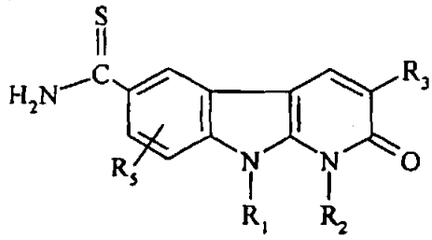
(III)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

14. Procédé de préparation des composés de formule (IA) selon la revendication 1

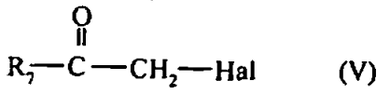
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(IV)

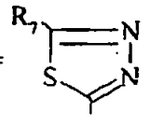
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 avec un composé de formule :



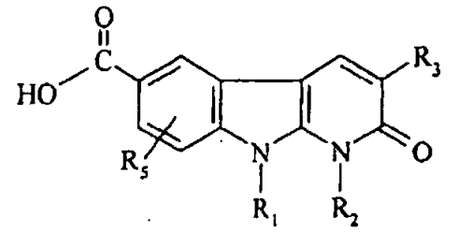
(V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène.

15. Procédé de préparation des composés de formule (IB) selon la revendication 1

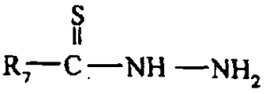
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(VII)

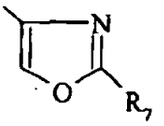
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :



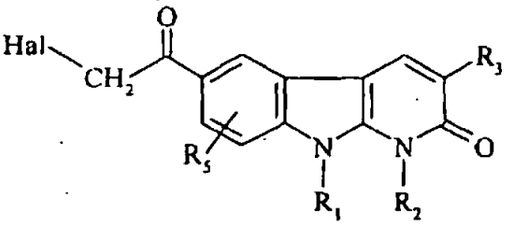
(VIII)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

16. Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

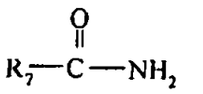
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(II)

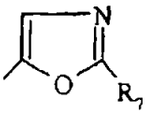
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, et Hal représente un atome d'halogène, avec un composé de formule :



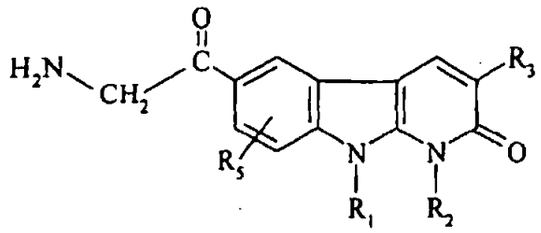
(IX)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

17. Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

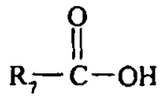
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

A) on fait réagir un composé de formule :



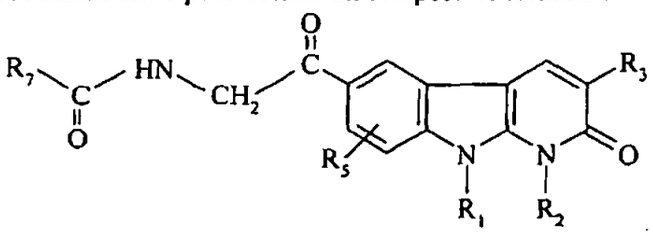
(X)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



(XI)

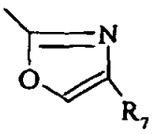
dans laquelle R7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 pour obtenir un composé de formule :



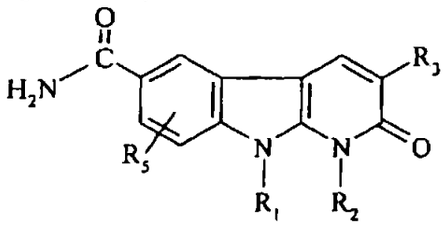
(XII)

B) On cyclise le composé de formule (XII) ainsi obtenu par action d'un acide.

18. Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

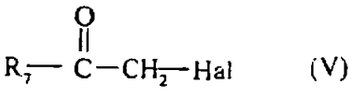
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(XIV)

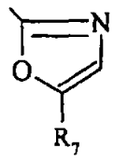
dans laquelle R_1, R_2, R_3, et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :



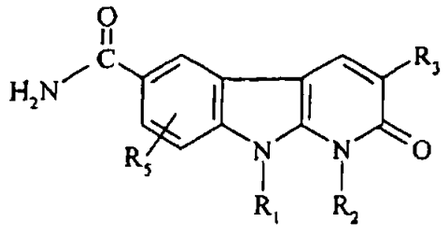
(V)

dans laquelle R7 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène.

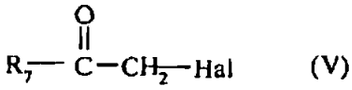
19 Procédé de préparation des composés de formule (IC) selon la revendication 1

dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :

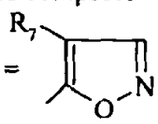
 (XIV)

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

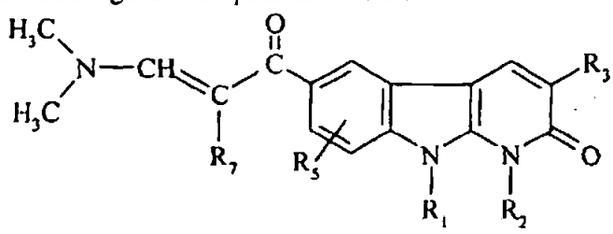
 (V)

dans laquelle R_7 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

20. Procédé de préparation des composés de formule (ID) selon la revendication 1

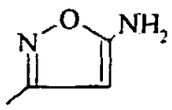
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :

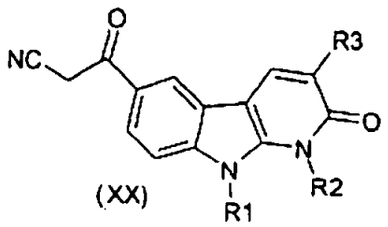
 (XVII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication, avec l'hydroxylamine.

21. Procédé de préparation des composés de formule (ID) selon la revendication 1 dans laquelle

R_4 = 

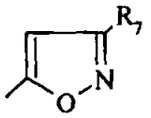
caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XX) :



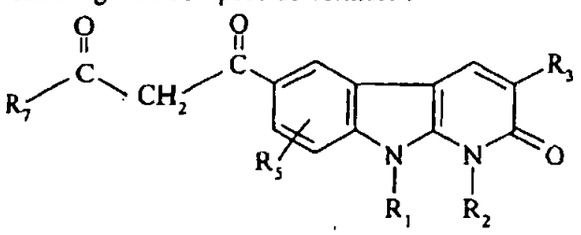
(XX)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec l'hydroxylamine.

22 Procédé de préparation des composés de formule (ID) selon la revendication 1

dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

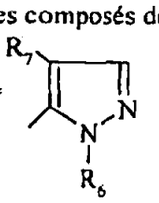
on fait réagir un composé de formule :



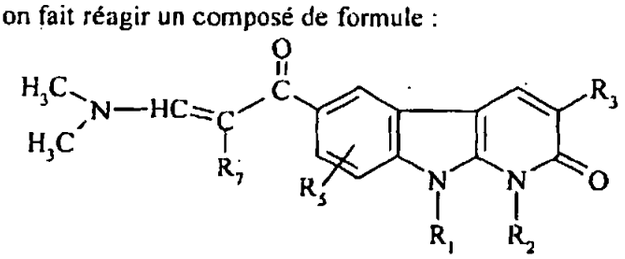
(XVIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication, avec l'hydroxylamine.

23. Procédé de préparation des composés de formule (IE) selon la revendication 1

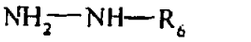
dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



(XVII)

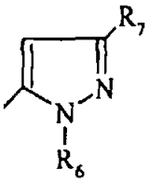
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :



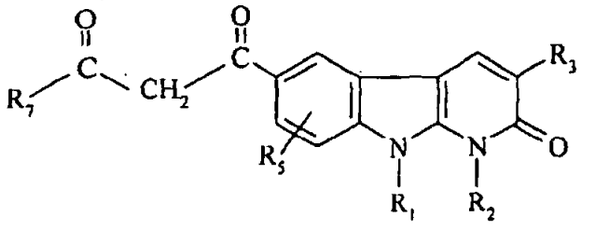
(XIX)

dans laquelle R_6 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

24. Procédé de préparation des composés de formule (IE) selon la revendication 1

dans laquelle : R_4 =  caractérisé en ce que :

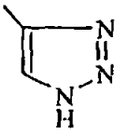
on fait réagir un composé de formule :

 (XVIII)

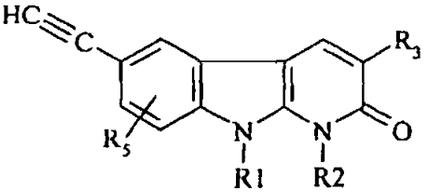
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_5 et R_7 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec une hydrazine de formule :

$NH_2—NH—R_6$ (XIX)

25. Procédé de préparation des composés de formule (IF) selon la revendication 1

dans laquelle R_4 =  caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule (XXII):

 (XXII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec l'azidure de sodium.

26. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

27. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

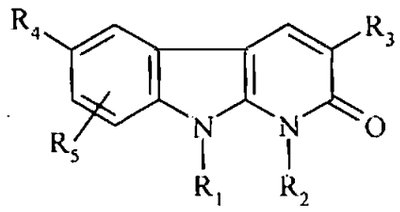
28 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules tumorales.

29 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer du sein ; cancer du poumon ; cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum ; cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx ; cancer de l'œsophage; cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas; cancers des voies urinaires y compris rein, urothelium et vessie; cancers du tractus génital féminin y compris cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs venant de tumeurs malignes hématopoïétiques incluant leucémies, chloromes, plasmacytomes, mycosis fongoïde, lymphome ou leucémie des cellules T, lymphome non hodgkinien, hémopathies malignes, myélomes.

NUEVO JUEGO DE REIVINDICACIONES

(conforme al artículo 34 PCT)

1 Compuesto que responde a la fórmula (I) :



(I)

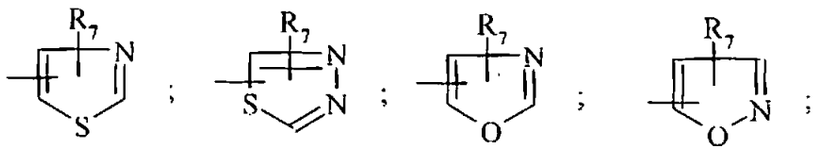
en la que:

- R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4), CN, CF3 o CHF2;

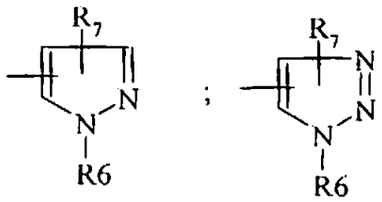
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4);

- R3 representa un fenilo no sustituido o sustituido uno o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), o un grupo alcoxi (C1-C4);

- R4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



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



(E) (F)

- R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4) o un grupo alcoxi (C1-C4);

R6 se elige entre un átomo de hidrógeno,

un grupo -SO2-R12,

un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)

un grupo -(CH2)n-NR8R9,

un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un grupo -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo(C1-C4)
un grupo -(CH2)nHal,
un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10
un grupo -CO2–(CH2)m -O-R10,
un grupo -(CH2)n-COOR11;
un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, CO-NH-R10, -CO–alquilo(C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)

R7 se elige entre el átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoro alquilo(C1-C6)
un grupo -(CH2)n-NR8R9,
un grupo –(CH2)n-NH-CO-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-SO2-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH2)n-NH-(CH2)m-NR8R9,
un grupo -(CH2)n -NH-(CH2)m -OR10
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m -NR8R9
un grupo -(CH2)n-O-(CH2)m-O-alquilo(C1-C4)
un grupo -(CH2)nHal,
un grupo -alquilo(C1-C6)-O-R10
un grupo -CO2–(CH2)m -O-R10,
un grupo -(CH2)n-COOR11;
un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, CO-NH-R10, -CO–alquilo(C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)

- R8 y R9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4);

- o bien R8 y R9 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterociclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno,

- R10 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C4), un grupo alquilcarbonilo(C1-C4)-, un grupo cicloalquilcarbonilo(C3-C6)-, un grupo cicloalquilo(C3-C6)alquilcarbonilo(C1-C4)-, un grupo cicloalquilo(C3-C6), un grupo heterocicloalquilo(C5-C6), un grupo mono o perfluoro alquilo (C1-C6) o un grupo cicloalquilo(C3-C6)alquilo(C1-C4)-

- R11 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C6) ;

- R12 representa un grupo alquilo(C1-C6), un grupo mono o perfluoro alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo- o un grupo alquilo (C1-C6)-O-alquilo(C1-C4)-

- m es 1 ó 2

- n es 0, 1 ó 2;

- Hal representa un átomo de halógeno;

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

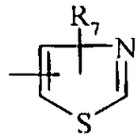
2. Compuesto que responde a la fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

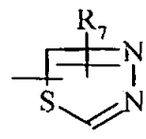
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido uno o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), o un grupo alcoxi (C_1-C_4);

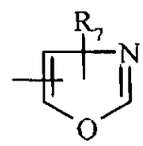
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:


(A)

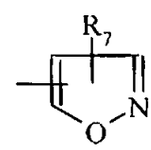
;


(B)

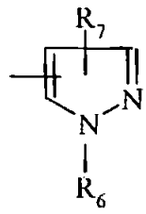
;


(C)

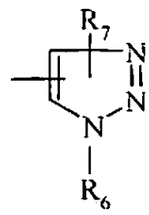
;


(D)

;


(E)

;


(F)

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);

- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo -$(CH_2)_n$-NR_8R_9, un grupo -$(CH_2)_n$Hal, un grupo -CH_2-O-R_{10}, un grupo -$(CH_2)_n$-$COOR_{11}$;

- R_8 y R_9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- o bien R8 y R9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;

- R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4), un grupo cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6);

- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4);

- n es 0 ó 1;

- Hal representa un átomo de halógeno;

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

3. Compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_4 representa un 1,3-tiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

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

4. Compuesto de fórmula (IB) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_4 representa un 1,3,4-tiadiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1;

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

5. Compuesto de fórmula (IC) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_4 representa un 1,3-oxazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

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

6. Compuesto de fórmula (ID) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_4 representa un isoxazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

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

7. Compuesto de fórmula (IE) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R_4 representa un 1*H*-pirazol sustituido con R_6 y R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación1;

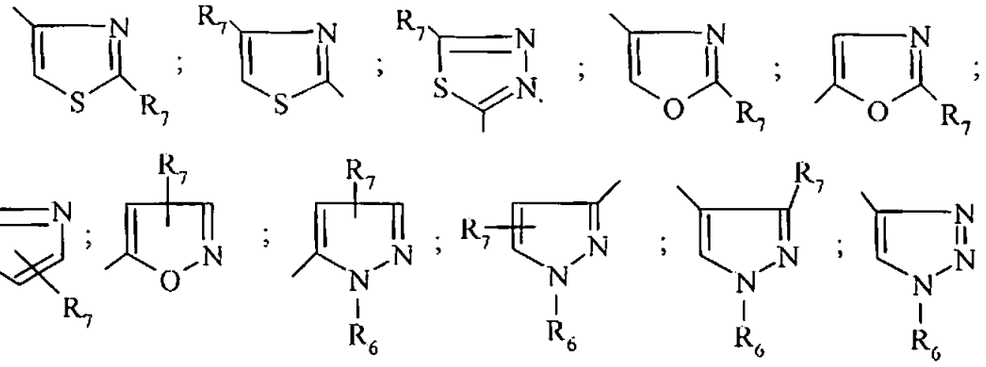
en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

8. Compuesto de fórmula (IF) según la reivindicación 1 ó 2 en la que R_4 representa un 1,2,3-triazol sustituido con R6 y R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1 ;

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

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- R_2 representa metilo;
- R_3 representa 2,4-diclorofenilo;
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



- R_5 representa un átomo de hidrógeno;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;
- R7 representa un átomo de hidrógeno, metilo, amino, metilamino, aminometilo, (dimetilamino)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, clorometilo, hidroximetilo, etoximetilo, [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo, [(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo, metoxicarbonilo, 2-metoxi-2-oxo etilo, carboximetilo;

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

10. Compuesto de fórmula (I) según según la reivindicación 1 ó 2 en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- R_2 representa metilo;
- R_3 representa 2,4-diclorofenilo;
- R_4 representa:

. 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil)-1,3-tiazol-4-ilo ó 2-[(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo;

. 1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-amino-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-ilo ó 4-(carboximetil)-1,3-tiazol-2-ilo;

. 1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-4-ilo ó 2-[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]-1,3-oxazol-4-ilo;

. 1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo ó 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-5-ilo;

. 1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo ó 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo;

. isoxazol-5-ilo, 4-metilisoxazol-5-ilo ó 3-(metoxicarbonil)isoxazol-5-ilo;

. 1*H*-pirazol-5-ilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-metil-1*H*-pirazol-5-ilo ó 3-amino-1*H*-pirazol-5-ilo;

. 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo ó 1-etil-1H-pirazol-3-ilo;

. 3-amino-1*H*-pirazol-4-ilo;

. 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

. 1*H* -1,2,3-triazol-4-ilo;

- R_5 representa un átomo de hidrógeno;

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

11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 elegido entre:

- 6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-(3-Amino-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-(3-Amino-1*H*-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

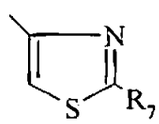
en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

12 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 elegido entre los compuestos siguientes:

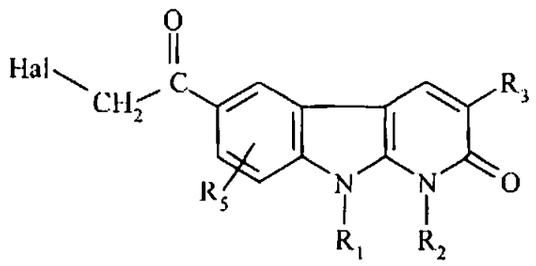
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Bromo-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

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

13. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IA) según la reivindicación 1

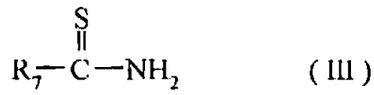
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

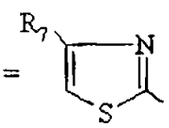
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula:



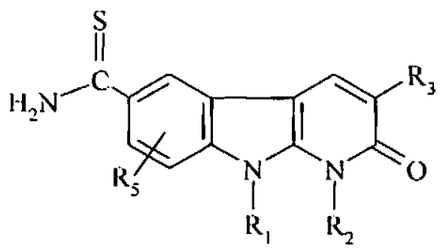
(III)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

14. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IA) según la reivindicación 1

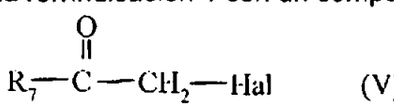
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(IV)

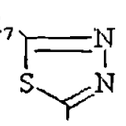
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula:



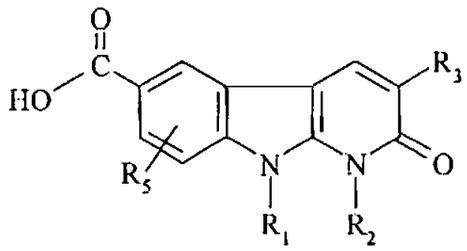
(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

15. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IB) según la reivindicación 1

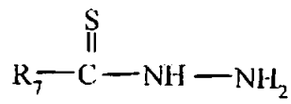
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(VII)

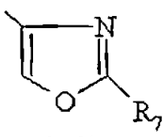
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



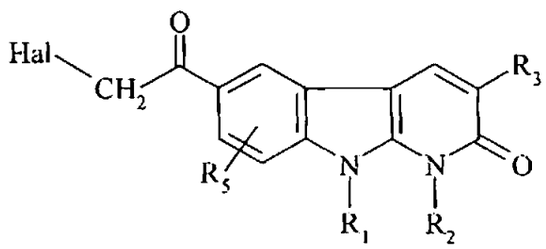
(VIII)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

16. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

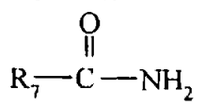
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

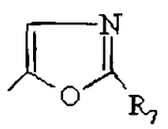
en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula:



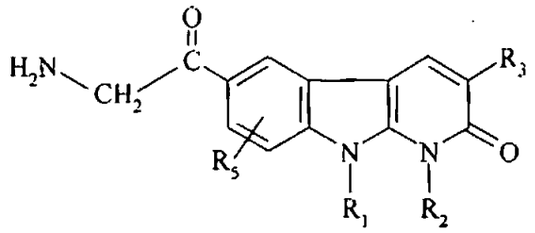
(IX)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

17. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

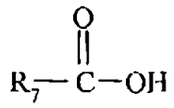
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

A) se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



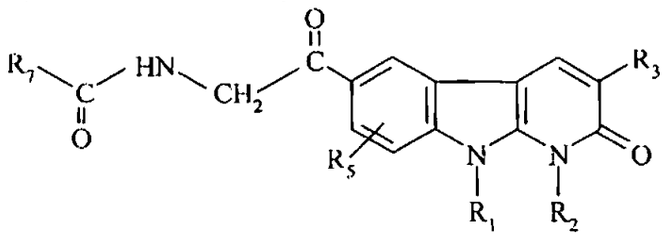
(X)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



(XI)

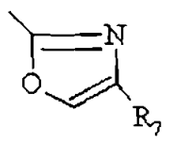
en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 para obtener un compuesto de fórmula:



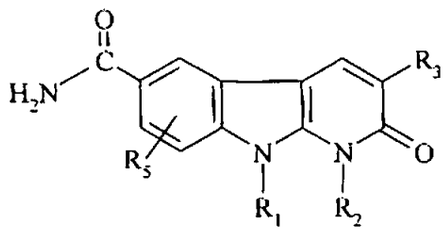
(XII)

B) Se cicla el compuesto de fórmula (XII) así obtenido por acción de un ácido.

18. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

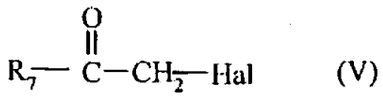
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XIV)

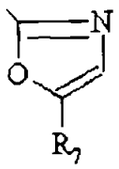
en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



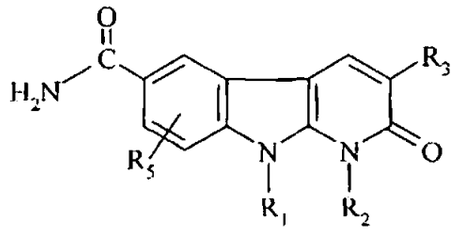
(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

19. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1

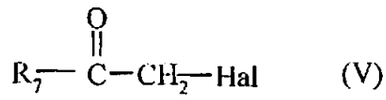
en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XIV)

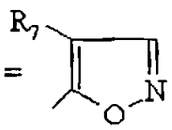
en la que R_1, R_2, R_3, y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



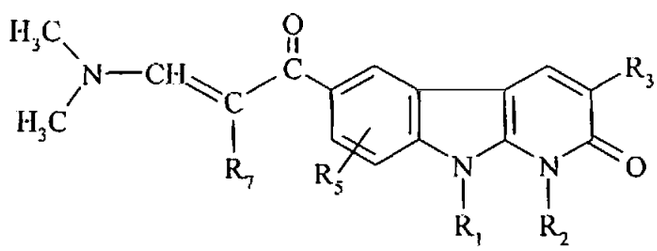
(V)

en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

20. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

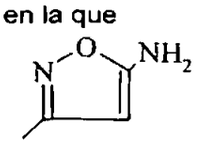
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XVII)

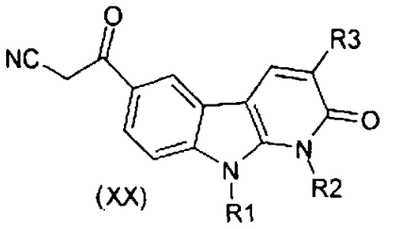
en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

21. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1 en la que

R_4 = 

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XX):

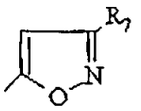
332



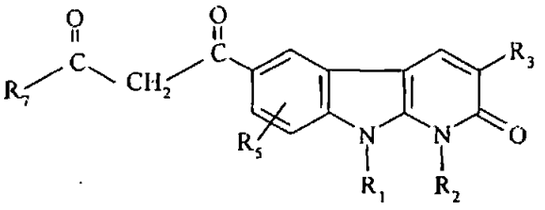
(XX)

en la que R_1, R_2 y R_3 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

22. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

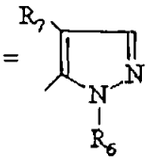
se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



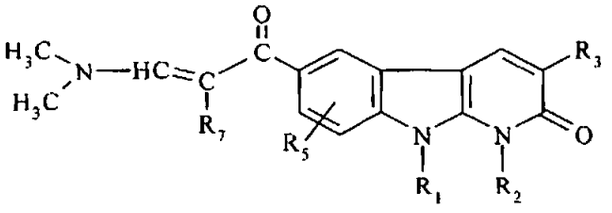
(XVIII)

en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

23. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IE) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(XVII)

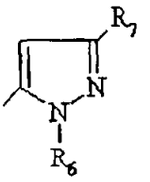
en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:

(XIX)

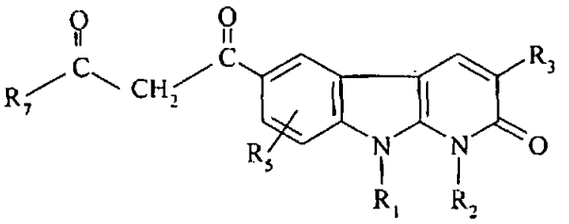
en la que R_6 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

24. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IE) según la reivindicación 1

333

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

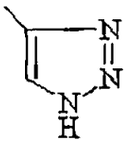


(XVIII)

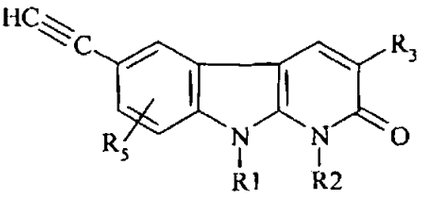
en la que R_1, R_2, R_3, R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con una hidrazina de fórmula:

$$NH_2—NH—R_6 \qquad (XIX)$$

25. Proceso de preparación de los compuestos de fórmula (IF) según la reivindicación 1

en la que: R_4 =  caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXII):



(XXII)

en la que R_1, R_2, R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con aziduro de sodio.

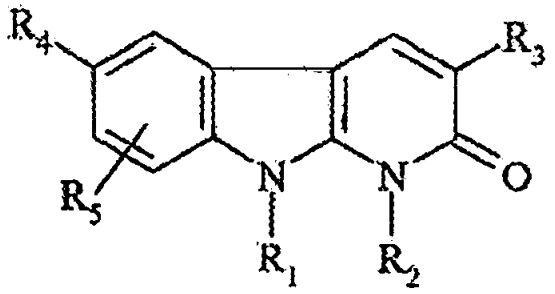
26. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de adición de este compuesto con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

27. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

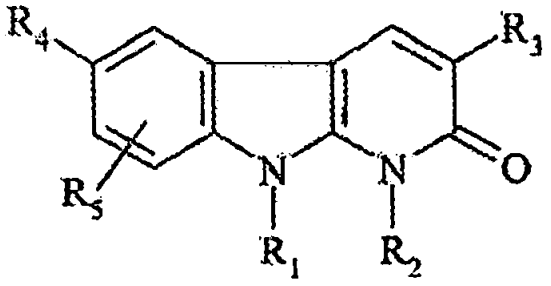
28 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales.

334

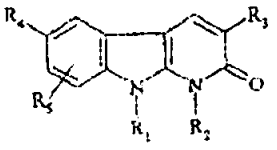
29 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer de pecho; cáncer de pulmón; cáncer de intestino delgado;, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canañes biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cáncer de las vías urinarias, que comprende el riñón, urotelio y vejiga; cáncer del tracto genital femenino, que comprende cáncer de útero, de cuello de útero, de ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cáncer del tracto genital masculino, que comprende cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de testículos, tumores de células germinales; cáncer de glándulas endocrinas, que comprende cáncer de la tiroides, de la hipófisis, de las glándulas surrenales; cáncer de la piel, que comprende hemangiomas, melanomas, sarcomas, que incluyen el sarcoma de Kaposi; tumores de cerebro, de nervios, de ojos, de meninges que incluyen astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas, meningiomas; tumores procedentes de tumores malignos hematopoyéticos, que incluyen leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas, mielomas.



(I)



(I)



(I)

* Pagos INTRA
* Otros documentos

Particular a Público "Cambio de servicio de particular a público de vehículos con capacidad igual o mayor a tres toneladas" se manejarán los siguientes tipos documentales

* Solicitud
* Certificado de existencia y representación cuando es persona jurídica
* Fotocopia autenticada de la licencia de tránsito
* Carta de aceptación de la empresa a la cual se va a vincular
* Fotocopia autenticada del seguro obligatorio vigente
* Pagos INTRA
* Otros documentos

Particular a Público "Requisitos ante el organismo de transito donde este registrado el vehiculo, para el cambio de la licencia de tránsito y las placas por cambio de servicio de particular a público"

* Formulario Único Nacional
* Autorización del cambio de servicio expedida por el INTRA
* Licencia de Tránsito
* Paz y salvo de impuestos
* Entrega de las placas del servicio particular
* Fotocopia autenticada del seguro obligatorio vigente
* Pagos INTRA
* Otros documentos

8. TIPOLGIA INSCRIPCION O LEVANTAMIENTO DE LIMITACION O GRAVAMEN A LA PROPIEDAD

Se manejarán los siguientes tipos documentales

* Formulario Único Nacional
* Inscripción o levantamiento de la propiedad
* Certificado de existencia y representación legal (Persona Jurídica)
* Licencia de Tránsito
* Paz y salvo de impuestos
* Fotocopia autenticada del seguro obligatorio vigente
* Pagos INTRA
* Otros Documentos

9. TIPOLOGIA TRASLADO DEL REGISTRO

De un vehiculo automotor ante el organismo de tránsito donde está registrado el vehiculo se

337

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-039676- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 17:10:51 Dep: 2020 NUECREACION!
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 337

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,064
FECHA : MARZO 31 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677869	31/03/2008	48,155,000.00

***** 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	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-067-3

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

338

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-039676- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 17:10:51 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 337

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 [ ]
- 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 18 Oct 08

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: SANOFI AVENTIS
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia
Dirección: 174 Avenue de France
75013 Paris
Francia
Domicilio: Paris
Francia
Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número: 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 08.039.676

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Solicito respetuosamente a Su Despacho tener en cuenta que la dirección del inventor **Pierre CASELLAS** ha cambiado por lo tanto presento la Declaración del inventor donde consta el Cambio efectuado. La nueva dirección es **719 rue de las Sorbes, 34070 Montpellier, Francia.**

6 Comprobante de pago No: 08-56.223 **Fecha:** 14 de julio de 2008

7 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por $103.000, por concepto de modificaciones.

☒ Declaración juramentada efectuada por el inventor Pierre CASELLAS en el que consta el cambio de dirección, debidamente legalizado y con su respectiva traducción al español.

8 NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA** _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

NNJ

1364

FR2005/072/CO 343

CAVELIER 370

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – Colombia

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

_____

domiciliado(s) en

_____

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

_____

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

1) MUNEAUX Yvette domicilié(s) à 266 chemin des Pérayrols, 34270 LES MATELLES, France

2) JEGHAM Samir domicilié(s) à 206 chemin Draille, 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, France

3) BOURRIE Bernard domicilié(s) à 678 rue de la Colline, 34980 SAINT-GELY-DU-FESC, France

4) CASELLAS Pierre domicilié(s) à 719 rue de las Serbes, 34070 MONTPELLIER, France

5) CIAPETTI Paola domicilié(s) à 12 route de Romains, 67120 ALTORF, France

6) DEROCQ Jean-Marie domicilié(s) à 6 rue des Clauzes, 34570 MURVIEL-LES-MONTPELLIER, France

7) WERMUTH Camille-Georges domicilié(s) à 3 rue de la Côte d'Azur, 67100 STRASBOURG, FRANCE

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s) inventeur(s) de l'invention:

DERIVES DE 6-HETEROARYLPYRIDOINDOLONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette société est autorisée à solliciter en son nom le brevet correspondant en République de Colombie.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le _____

en/à _____

Firma Signature

X

MUNEAUX Yvette

JEGHAM Samir

BOURRIE Bernard

CASELLAS Pierre

CIAPETTI Paola

DEROCQ Jean-Marie

WERMUTH Camille-Georges C. G. W-th

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mesdames Yvette MUNEAUX;
Paola CIAPETTI; Camille-Georges WERMUTH;
Messieurs Samir JEGHAM; Bernard BOURRIE;
Pierre CASELLAS; Jean-Marie DEROCQ
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

République française

Le présent acte public
a été signé par Me POMMERY
agissant en qualité de Notaire
est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté
5. à Paris
6. le - 8 AVR. 2008
7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de* Paris
8. sous n° 33329
9. Sceau/timbre : Signature :

COUR D'APPEL DE PARIS

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-370

345

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

MUNEAUX YVETTE, domiciliado en 266 chemin des perayrols, 34270 les MANTELLES, FRANCIA

JEGHAM SAMIR, domiciliado en 206 CHEMIN DRAILLE, 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, FRANCIA

BOURRIE BERNARD, domiciliado en 678 RUE DE LA COLLINE, 34980 SAINT-GELY-DU-FESC, FRANCIA

CASELLAS PIERRE, domiciliado en 719 RUE DE LASSORBES, 34070 MONTPELLIER, FRANCIA

CIAPETTI PAOLA, domiciliado en 12 route de Romains, 67120 ALTORF, FRANCIA

DEROCQ JEAN MARIE, domiciliado en 6 rue des Clauzes 34570 MURBIEL LES MONTPELLIER, FRANCIA

WERMUTH CAMILLE GEORGES, domiciliado en 3 rue de la Cote d'Azur 67100 STRASBOURG, FRANCIA

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

DERIVADOS DE 6-HETEROARILPIRIDOINDOLONA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN TERAPEUTICA

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la sociedad **SANOFI AVENTIS** constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

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

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

FIRMADO: MUNEAUX YVETTE
FIRMADO: JEGHAM SAMIR
FIRMADO: BOURRIE BERNARD
FIRMADO: CASELLAS PIERRE
FIRMADO: CIAPETTI PAOLA
FIRMADO: DEROCQ JEAN MARIE
FIRMADO: WERMUTH CAMILLE-GEORGES

El suscrito Abogado HERVE POMMERY, Notario de París, certifica materialmente la firma de las señoras MUNEAUX YVETTE, CIAPETTI PAOLA y WERMUTH CAMILLE-GEORGES, y los señores JEGHAM SAMIR, BOURRIE BERNARD, CASELLAS PIERRE Y DEROC JEAN MARIE, puestas en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS.
HAY SELLO DEL NOTARIO

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

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

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

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 12 DE MARZO DE 2008
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO.: **33329**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: ILEGIBLE.

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

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

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

8

MAY 7 A 11:41

759825

1364 348

FR2005/072/CO

DECLARATION OF CHANGE OF ADDRESS

I/We, the undersigned, (*full name and old address*).....

JEGHAM Samir.....

206 chemin Draille, 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, FRANCE.....

.....

.....

Hereby state that my/our address has been changed to as follows:

(*full name and new address*).....

JEGHAM Samir.....

206 rue des Asphodèles, 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, FRANCE.....

.....

.....

.....

Signed at : .....

Date : .....

By : .....JEGHAM Samir.....

Signature : .....

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Samir JEGHAM
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

9

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public
a été signé par Me POMMERY
agissant en qualité de Notaire
est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris
5. le - 8 AVR. 2008
7. *par le Procureur général près la Cour d'appel d'* Paris
8. sous n° 33331
9. Sceau/timbre : COUR D'APPEL DE PARIS
10. Signature : le Greffier en Chef

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

FR2005/072/CO

DECLARACION DE CAMBIO DE DIRECCION

Yo, el suscrito JEGHAM SAMIR,
206 CHEMIN DRAILLE, 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, FRANCIA

por medio del presente declaro que mi dirección fue cambiada así:
JEGHAM SAMIR
206 rue des Asphodeles, 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ, FRANCIA

Nombre: JEGHAM SAMIR
Firmado: JEGHAM SAMIR

El suscrito Abogado HERVE POMMERY, Notario de Paris, certifica materialmente la firma del señor JEGHAM SAMIR, puesta en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS.
HAY SELLO DEL NOTARIO

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

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

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

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 8 DE ABRIL DE 2008
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO.: **33331**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: ILEGIBLE.

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma o del sello del documento. No significa que el contenido del documento sea verdadero o que la República Francesa garantiza su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

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

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1364 351

FR2005/072/CO

DECLARATION OF CHANGE OF ADDRESS

I/We, the undersigned, (*full name and old address*).....

CASELLAS Pierre.....

10 rue Carl Von Linné, 34090 MONTPELLIER, FRANCE ...

.....

.....

Hereby state that my/our address has been changed to as follows:

(*full name and new address*).....

CASELLAS Pierre .....

719 rue de las Sorbes, 34070 MONTPELLIER, FRANCE

.....

.....

.....

.....

Signed at:..... MONTPELLIER .....

Date: .....November 13, 2007,.....

By: .... CASELLAS Pierre

Signature:.....

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Pierre CASELLAS
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

12

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le - 8 AVR. 2008

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

8. sous n° 33330

9. Sceau/timbre : COUR D'APPEL DE PARIS

10. Signature : Le Greffier en chef

Signature, du sceau ... du document

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

FR2005/072/CO

DECLARACION DE CAMBIO DE DIRECCION

Yo, el suscrito CASELLAS PIERRE,
10 RUE CARL VON LINEE, 34090 MONTPELLIER, FRANCIA

por medio del presente declaro que mi dirección fue cambiada así:
CASELLAS PIERRE
719 rue de las Sorbes, 34070 MONTPELLIER, FRANCIA

Nombre: CASELLAS PIERRE
Firmado: CASELLAS PIERRE
FECHA : 13 DE NOVIEMBRE DE 2008

El suscrito Abogado HERVE POMMERY, Notario de París, certifica materialmente la firma del señor CASELLAS PIERRE, puesta en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS.
HAY SELLO DEL NOTARIO

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

359

TRADUCCION OFICIAL NO. 355/2008-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

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

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 8 DE ABRIL DE 2008
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO.: **33330**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: ILEGIBLE.

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma o del sello del documento. No significa que el contenido del documento sea verdadero o que la República Francesa alguna debe ser contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

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

14

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

354

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-039676- -00002-0000

Fecha: 2008-07-21 16:35:41 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 55,223
FECHA : JULIO 14 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678330	14/07/2008	20,595,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		103,000.00
		TOTAL :	$	103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-891-0673

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 355

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	8 39676
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/002330
	Fecha inicio fase nacional	20/05/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	7884
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

18 MAR. 2009

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall