CSA781840

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

09-36259

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS IMIDAZOLONAS, SU PREPARACION COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS, UTILIZACION COMO INHIBIDORES DE PROTEINAS QUINASAS PRINCIPALMENTE CDC7

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 991

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 178 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION F ios: 465

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. **Vincent LEROY**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

2. **Eric BACQUE**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

3. **Emmanuel CONSEILLER**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

4. **Anke STEINMETZ**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

5. **Baptiste RONAN**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

6. **Jean-Philippe LETALLEC**
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/001651 Fecha: 10 de octubre de 2007
Publicación Internacional No. WO 2008/046982 A3 Fecha: 24 de abril de 2008

6 Título (54)

NUEVOS DERIVADOS IMIDAZOLONAS, SU PREPARACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS PRINCIPALMENTE CDC7

7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

2

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	12 de octubre de 2006	0608924

9 **Comprobante de pago No.:** 09-24, 784 y 09-24,708 **Fecha:** 30 de marzo de 2009
09-24,709 y 09-24,710 30 de marzo de 2009
09-24,711 y 09-24,712 30 de marzo de 2009
09-24,713 y 09-24,714 30 de marzo de 2009
09-24,715 y 09-24,716 30 de marzo de 2009
09-24,717 y 09-24,718 30 de marzo de 2009
09-24,719 y 09-24,720 30 de marzo de 2009
09-24,721 y 09-24,722 30 de marzo de 2009

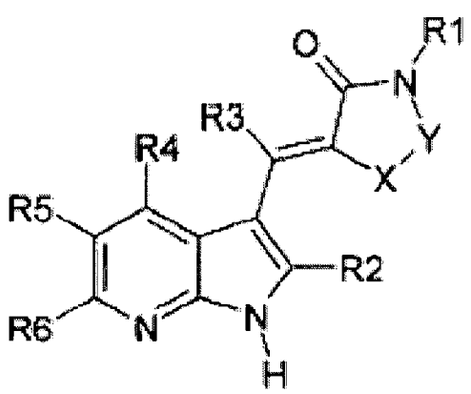
10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por $375.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/046982 A3
   Descripción:
   Páginas 192 en el idioma original
   Páginas 187 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 30
   Figuras: Número (s)

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

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio en el Apellido del inventor **Emmanuel CONSEILLER.**

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

ME-43

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

170

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

14475
9604

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS
domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 París, 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 Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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 of 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 issues: a) Obtention of patents of invention, utility models and industrial designs; 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 of consumer, oppositions or observations, administrative and judicial 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 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE EXHIBIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 MAR 2009
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

6

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

(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 Nanterre

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau
9. - Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
24 MAR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

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.

Établi 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 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
24 MAR 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

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

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)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
24 MAR. 2005
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
del Ministerio de Justicia

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
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. Llevá el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

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

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

   10- Firma: (Ilegible)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
24 MAR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRO DEL
Del Ministerio de Justicia

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

María Eugenia Sanint

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

SANTAFE DE BOGOTA D.C. 12 JUL 2005

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

24 MAR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(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
24 avril 2008 (24.04.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/046982 A3

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001651

(22) Date de dépôt international :
10 octobre 2007 (10.10.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0608924 12 octobre 2006 (12.10.2006) 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)* : **LEROY, Vincent** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BACQUE, Eric** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CONSEILLE, Emmanuel** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **STEINMETZ, Anke** [DE/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RONAN, Baptiste** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LETALLEC, Jean-Philippe** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

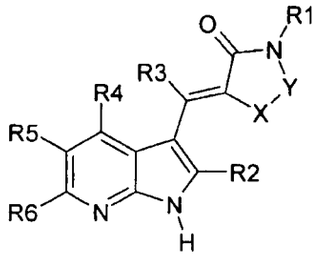
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEW IMIDAZOLONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AS DRUGS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND USE THEREOF AS PROTEIN KINASE INHIBITORS, IN PARTICULAR CDC7

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES IMIDAZOLONES, LEUR PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, UTILISATION COMME INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES NOTAMMENT CDC7



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to products of the formula (I) in which : X-Y is NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R or N=C-OR; R and R1 are H or optionally substituted cycloalkyl, alkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl,; R2 is H, Hal or alkyl; R3 is H, Hal, OH, alkyl or alkoxy; R4 is H, Hal, CN or alkyl; R5 is essentially H, Hal, OH, NR7R8, cycloalkyl, alkyl, alkoxy, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted; R6 is H, Hal, OH, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyl or alkoxy; with R7 et R8 being such that one is H or optionally substituted alk, while the other is H or optionally substituted cycloalkyl, alkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl or aryl; or with R7 and R8 forming together with N an optionally substituted cyclic radical optionally containing O, S or N. The invention also relates to isomers and salts thereof used as drugs and essentially as protein kinase inhibitors, in particular CDC7.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne les produits de formule (I): avec X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR; R et R1 représente H, cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitués; R2 représente H, Hal ou alkyle; R3 représente H, Hal, OH, alkyle ou alcoxy; R4 représente H, Hal, CN ou alkyle; R5 représente notamment H, Hal, OH, NR7R8, cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitués; R6 représente H, Hal, OH, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle ou alcoxy; avec R7 et R8 tels que l'un représente H ou alk éventuellement substitué; et l'autre représente H, cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou aryle, éventuellement substitués; ou bien R7 et R8 forment ensemble avec N un radical cyclique, renfermant éventuellement O, S ou N, éventuellement substitué; leurs isomères et leurs sels, comme médicaments notamment comme inhibiteurs de kinases et particulièrement de CDC7.

WO 2008/046982 A3

FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 19 juin 2008

(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
24 avril 2008 (24.04.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/046982 A2

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001651

(22) Date de dépôt international :
10 octobre 2007 (10.10.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0608924 12 octobre 2006 (12.10.2006) 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)* : **LEROY, Vincent** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BACQUE, Eric** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CONSEILLE, Emmanuel** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **STEINMETZ, Anke** [DE/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RONAN, Baptiste** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LETALLEC, Jean-Philippe** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

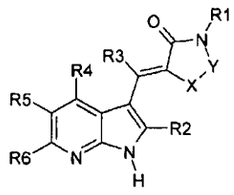
(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEW IMIDAZOLONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AS DRUGS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND USE THEREOF AS PROTEIN KINASE INHIBITORS, IN PARTICULAR CDC7

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES IMIDAZOLONES, LEUR PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, UTILISATION COMME INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES NOTAMMENT CDC7



(I)

(57) Abstract: The invention relates to products of the formula (I) in which : X-Y is NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R or N=C-OR; R and R1 are H or optionally substituted cycloalkyl, alkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl,; R2 is H, Hal or alkyl; R3 is H, Hal, OH, alkyl or alkoxy; R4 is H, Hal, CN or alkyl; R5 is essentially H, Hal, OH, NR7R8, cycloalkyl, alkyl, alkoxy, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted; R6 is H, Hal, OH, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyl or alkoxy; with R7 et R8 being such that one is H or optionally substituted alk, while the other is H or optionally substituted cycloalkyl, alkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl or aryl; or with R7 and R8 forming together with N an optionally substituted cyclic radical optionally containing O, S or N. The invention also relates to isomers and salts thereof used as drugs and essentially as protein kinase inhibitors, in particular CDC7.

(57) Abrégé : L'invention concerne les produits de formule (I): avec X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR; R et R1 représente H, cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitués; R2 représente H, Hal ou alkyle; R3 représente H, Hal, OH, alkyle ou alcoxy; R4 représente H, Hal, CN ou alkyle; R5 représente notamment H, Hal, OH, NR7R8, cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitués; R6 représente H, Hal, OH, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle ou alcoxy; avec R7 et R8 tels que l'un représente H ou alk éventuellement substitué; et l'autre représente H, cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou aryle, éventuellement substitués; ou bien R7 et R8 forment ensemble avec N un radical cyclique, renfermant éventuellement O, S ou N, éventuellement substitué; leurs isomères et leurs sels, comme médicaments notamment comme inhibiteurs de kinases et particulièrement de CDC7.

WO 2008/046982 A2

WO 2008/046982 A2

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, MT, 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 :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

NOUVEAUX DERIVES IMIDAZOLONES, LEUR PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, UITLISATION COMME INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES NOTAMMENT CDC7

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazolones, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et les nouvelles utilisations de tels dérivés d'imidazolones.

L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés d'imidazolones dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases.

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

Les produits de la présente demande comme inhibiteurs de protéines kinases peuvent tout particulièrement être utilisés pour le traitement ou la prévention des cancers. Le cancer reste une maladie pour laquelle les traitements existants sont insuffisants. Certaines protéines kinases jouent un rôle important dans de nombreux cancers. L'inhibition de telles protéines kinases est potentiellement importante dans la chimiothérapie de cancers notamment pour supprimer la croissance ou la survie des tumeurs.

La présente invention concerne donc l'identification de nouveaux produits qui inhibent de telles protéines kinases.

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

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

Protéines kinases

Les protéines kinases sont une famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différentiation cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter certaines maladies. Comme exemple, on peut citer notamment l'angiogénèse et le contrôle du cycle cellulaire, dans lesquels les protéines kinases peuvent jouer un rôle essentiel. Ces processus sont essentiels pour la croissance des tumeurs solides ainsi que d'autres maladies.

Les protéines kinases participent aux évènements de signalisation qui contrôlent l'activation, la croissance et la différentiation des cellules en réponse, soit à des médiateurs extracellulaires, soit à des changements de

l'environnement. En général, ces kinases appartiennent à deux groupes: celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus sérines et/ou thréonine et celles qui phosphorylent préférentiellement les résidus tyrosines [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Les sérine/thréonine kinases sont par exemple, les isoformes des protéines kinases C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495-28498] et un groupe de kinases dépendantes des cyclines, comme cdc2 (cdk1) [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Les tyrosine kinases comprennent les récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur au facteur de croissance épidermal (EGF) [S.Iwashita and M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], et des kinases cytosoliques comme p56tck, p59fYn, ZAP-70 et les kinases csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

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

Parmi ces protéines kinases, on cite tout particulièrement la protéine kinase Cdc7.

Cdc7 est une kinase de serine/thréonine qui a été caractérisée au niveau moléculaire comme facteur essentiel pour le déclenchement de la réplication de l'ADN.

L'activité catalytique de Cdc7, conservée à travers les eucaryotes, est dépendante de sa sous-unité régulatrice Dbf4. Bien que l'expression de Cdc7 (au niveau ARN messager et protéique) soit constante au cours du cycle cellulaire, le niveau d'expression de Dbf4 est, quant à lui, dépendant du cycle cellulaire, qui induit une augmentation de l'activité kinase Cdc7 au cours de la transition G1-S. Pour cette raison, Cdc7 est désigné sous le nom de DDK (kinase dépendante de Dbf4).

L'activité principale du complexe Cdc7/Dbf4 a lieu à l'initiation de la réplication de l'ADN pendant la phase S. Il phosphoryle MCM2 qui active ainsi le complexe MCM (Maintenance du Mini Chromosome) qui est un constituant essentiel de l'activité ADN-hélicase

Cdc7 joue également un rôle important dans la mutagenèse induite, principalement par action au niveau des voies et des points de contrôle des dommages à l'ADN (DNA-damage checkpoints), en particulier dans le checkpoint dépendant de ATR qui empêche le déclenchement de la réplication d'ADN en réponse à des dommages de type simple-brin provoqués par des agents chimique comme l'étoposide.

Cdc7 et Dbf4 sont sur-exprimés dans les lignées cellulaires tumorales humaines et dans beaucoup de spécimens de tumeur (poumon, sein, thyroïde, colon-rectum, oesophage, utérus, testicule, foie, (Hess et al,

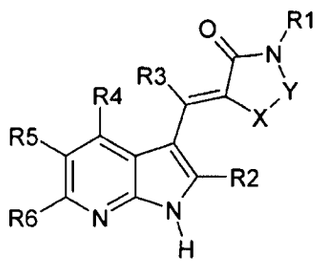
1998 et données internes) en comparaison aux tissus normaux correspondant.

Des expériences d'extinction de l'expression de Cdc7 utilisant la technologie de RNA interférence (RNAi) montrent que l'inhibition de l'expression cdc7 induit un arrêt du cycle cellulaire et empêche la prolifération cellulaire des lignées cellulaires tumorales humaines HeLa et HCT116, mais produit un effet limité sur les cellules normales (fibroblastes cutanés humains normaux). Ceci se traduit par un arrêt prolongé en G1 induisant de l'apoptose dans des cellules déficientes en p53 (> 50% de tumeurs) mais réversible en cellules normales [A. Montagnoli et al., CANCER RESEARCH 64, 7110-7116, October 1, 2004].

Les inhibiteurs de l'activité de la kinase Cdc7 peuvent constituer une nouvelle classe de thérapie cytotoxique ciblée ainsi que d'inhibiteurs de la réplication de l'ADN. De tels inhibiteurs inhiberaient la réplication avant que les fourches de réplication ne soient établies, bloquant ainsi la réplication sans provoquer de dommages à l'ADN.

La présente demande concerne ainsi particulièrement de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase CDC7 pouvant être utilisés notamment pour le traitement de prolifération anormale de cellules et plus particulièrement en oncologie.

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



(I)

dans laquelle :

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR ;

R1 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle ou alcoxy ;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical cyano, CF3 ou alkyle;

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical NR7R8, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué; et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou aryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique formé de 3 à 7 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S ou N, N étant éventuellement substitué par R11, ce radical cyclique étant lui-même éventuellement substitué;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle hétérocycloalkyle, hétéroaryle et aryle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxy, alkylthio, haloalcoxy, haloalkylthio, alkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ces derniers radicaux hétéroaryle, aryle et phényle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

R9 et R10 sont tels que :

soit R9 et R10 identiques ou différents sont tels que l'un de R9 et R10 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy ; et l'autre de R9 et R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou aryle, tous ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

soit R9 et R10 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique formé de 3 à 7 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S ou N, N étant éventuellement substitué par R12, ce radical cyclique étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

R11 et R12, identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ;

R13 représente un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 12 atomes de carbone ;

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

Parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, on peut exclure les produits de formule (I) dans lesquels toutes les conditions ci-dessous sont remplies:

- R2 représente hydrogène ;
- R3 représente hydrogène ou alkyle ;
- X-Y représente N=C-NR7R8, N=C-SR ou N=CR dans lesquels X représente N et Y représente =C-NR7R8, =C-SR ou =CR et avec R représente aryle ou hétéroaryle
- R1 représente H ou alk ;
- et R4, R5 et R6 sont tels que deux d'entre eux représentent H et l'autre représente hydrogène,NH2 ou NHalk.

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

R1 représente l'atome d'hydrogène, ou un radical alkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après;

et R5 représente, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CF3 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après;

les autres radicaux substituants R2,R3,R4,R6 et X-Y ayant les valeurs définies comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

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

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

R2 représente l'atome d'hydrogène ;

et R5 représente un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CF3 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après;

les autres radicaux substituants R1,R3,R4,R6 et X-Y ayant les valeurs définies comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

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

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

R3 représente l'atome d'hydrogène;

et R5 représente un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, CONR7R8 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après;

les autres radicaux R2,R3,R4,R6 et X-Y ayant les valeurs définies comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

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

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R;

R1 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 telles que définies comme indiqué ci-dessus ou ci-après à l'exception de aryle et hétéroaryle;

les autres substituants R2, R3, R4, R5 et R6 ayant les valeurs définies comme indiqué ci-dessus ou ci-après;

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

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR ;

R1 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, ces derniers radicaux étant éventuellement substitués;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle ou alcoxy ;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical cyano, CF3 ou alkyle;

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical NR7R8, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy ;

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou phényle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique formé de 3 à 7 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S ou N, N étant éventuellement substitué par R11, ce radical cyclique étant lui-même éventuellement substitué;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle hétérocycloalkyle, hétéroaryle et aryle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxy, haloalcoxy, alkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

R9 et R10 sont tels que :

soit R9 et R10 identiques ou différents sont tels que l'un de R9 et R10 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R9 et R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle ou phénylalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

soit R9 et R10 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholine, pipéridyle, azépinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs

radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles, hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

R11 et R12, identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle;

R13 représente un radical alkyle ou phényle;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

Lorsque R9 et R10 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique, notamment R9 et R10 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholine, pipéridyle ou pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle.

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR;

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués ;

R représente l'atome d'hydrogène ; un radical cycloalkyle; un radical alkyle ; hétérocycloalkyle ; phényle ; ou hétéroaryle ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R5 représente l'atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; le radical hydroxyle ; cyano ; NR7R8 ; alkyle; alcoxy ; hétérocycloalkyle; phényle; ou hétéroaryle; tous ces derniers radicaux ainsi que le reste phényle de NHphényle et NH(phénylalk), étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène, ou un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitués ; soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique choisis parmi les radicaux azétidyle ;

pipéridyle ; azépanyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; pyrrolidinyle ; imidazolidinyle ; pipérazinyle éventuellement substitué sur son second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués; et homopipérazinyle, tous ces radicaux cycliques étant éventuellement substitués ;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHphényle, NH(phénylalk), alkyle, CF3, alcoxy, OCF3 , cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ; ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle , ainsi que le reste phényle des radicaux NHphényle et NH(phénylalk), étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit:

- le terme radical alkyle ou alk désigne les radicaux, linéaires et ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone, tels que par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ; le terme représente notamment les radicaux linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone choisis parmi ceux définis ci-dessus et également les radicaux linéaires et ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone choisi parmi ceux définis ci-dessus ;

- le terme radical alkylthio désigne les radicaux -S-alkyle dans lesquels le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus ;

- les termes haloalkyle et haloalkylthio représentent les radicaux alkyle et alkylthio tels que définis ci-dessus susbtitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

- le terme radical hydroxyalkyle désigne les radicaux alkyle indiqués ci-dessus substitués par au moins un radical hydroxyle ;

- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et ramifiés renfermant au plus 12 atomes de carbone, tels que par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ; le terme représente notamment les

radicaux linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone choisis parmi ceux définis ci-dessus et également les radicaux linéaires et ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone choisi parmi ceux définis ci-dessus ;

- les termes NH(alk) et N(alk)2 désigne des radicaux amino substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et choisis parmi les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus, renfermant de préférence au plus 6 atomes de carbone ;

- dans les groupements ci-dessus et ci-après, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, CONR9R10 et SO2NR9R10, les radicaux R7, R8 , R9, R10, R11, R12 et R13 peuvent prendre toutes les valeurs indiquées pour ces radicaux ;

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

- le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique saturé renfermant 3 à 10 atomes de carbone et désigne ainsi notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle ;

- le terme radical hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène,

d'azote ou de soufre : on peut citer par exemple les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle, aziridyle, azétidyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényle, hexahydropyranne, oxodihydropyridazinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux insaturés ou partiellement insaturés, respectivement carbocycliques et hétérocycliques, monocycliques ou bicycliques, renfermant au plus 12 chaînons, pouvant éventuellement contenir un chaînon -C(O), les radicaux hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, ou S avec N, le cas échéant, éventuellement substitué ;

- le terme radical aryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 4 à 12 chaînons tels que par exemple par exemple les radicaux phényle, naphtyle, biphényle, indényle, fluorényle et anthracényle, plus particulièrement les radicaux phényle et naphtyle et encore plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon -C(O) est par exemple le radical tétralone ;

- le terme radical hétéroaryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 4 à 12 chaînons : des radicaux hétéroaryles monocycliques tels que par exemple les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 3-furyle, pyrannyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle,

pyrazolyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, oxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle tel que 3- ou 4-isoxazolyle, furazannyle, tétrazolyle libre ou salifié, tous ces radicaux étant éventuellement substitués parmi lesquels plus particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyridazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ; des radicaux hétéroaryles bicycliques tels que par exemple les radicaux benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, dihydroquinolyle, quinolizinyle, tetrahydroquinolizinyle, quinolone, tétralone, adamentyl, benzofuryle, isobenzofuryle, dihydrobenzofuranne, éthylènedioxyphényle, thianthrényle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, azaindolyle, indazolyle, purinyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle ou oxodihydropyridino-pyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

Comme exemples de radicaux hétéroaryles, on peut citer plus particulièrement les radicaux pyrimidinyle, pyridyle, pyrrolyle, azaindolyle, indazolyle ou pyrazolyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs

substituants identiques ou différents comme indiqué ci-dessus.

- le terme phénylalkyle désigne un radical alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel le radical alkyle est linéaire ou ramifié de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux tel que défini ci-avant ou ci-après ;

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

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

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou

aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

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

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

isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR;

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués ;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R5 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène, le radical hydroxyle, un radical NH2, NHalk, N(alk)2, NR7R8, NHphényle, NH(phénylalk) ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, alcoxy, phényle ou hétéroaryle, ces derniers radicaux ainsi que le reste phényle de NHphényle et NH(phénylalk), étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène, ou un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitué ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 4 à 6 chaînons choisis parmi azétidyle ; pipéridyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; pyrrolidinyle ; imidazolidinyle ; pipérazinyle ; et homopipérazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, hétéroaryle et phényle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHphényle, NH(phénylalk), alkyle, CF3, alcoxy, OCF3 , cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ; ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle , ainsi que le reste phényle des radicaux NHphényle et NH(phénylalk), étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

Dans les produits de formule (I) selon la présente invention, les substituants X-Y, R1, R2, R3, R4, R5 et R6 peuvent notamment avoir indépendamment les uns des autres les valeurs suivantes i) à vii):

i) notamment X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R avec NR7R8 et R tels que définis ci-dessus ou ci-après;

ii) notamment R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués par N(alk)2, morpholinyle ou pyrrolidinyle, alcoxy ou phényle ;

iii) notamment R2 représente l'atome d'hydrogène , ou un radical alkyle ;

iv) notamment R3 représente l'atome d'hydrogène ;

v) notammnent R4 représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

vi) notamment R5 représente notamment l'atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical hydroxyle, cyano, NH2, NHalk, N(alk)2, NHphényle ; NH(phénylalk))) ;

CF3 ; alkyle éventuellement substitué par phényle; alcoxy ; hétérocycloalkyle tel que par exemple morpholinyle ; phényle éventuellement susbtitué par un radical hétérocyclique tel que par exemple pipérazinyle; ou hétéroaryle tel que par exemple thiényle, ces derniers radicaux ainsi que phényle et le reste phényle de NHphényle et NH(phénylalk), étant éventuellement substitués ;

vii) notamment R6 représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

étant entendu que pour chacune des valeurs i) à vii), les autres substituants desdits produits de formule (I) peuvent avoir l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus ou ci-dessous,

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

Dans les produits de formule (I) selon la présente invention, dans le radical X-Y, R représente notamment l'atome d'hydrogène ; un radical cycloalkyle; alkyle ; hétérocycloalkyle tel que notammnent morpholino, tétrahydropyrane; phényle; ou hétéroaryle tel que

notamment pyridine, quinoline, quinolizinyle, tetrahydroquinolizinyle, indolyle, thiényle, furannyle, pyrrolyle et pyrazolyle; tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqués ci-dessus ou ci-après.

Plus précisément R représente l'atome d'hydrogène ; ou un radical cycloalkyle tel que notamment cyclohexyle ; un radical alkyle éventuellement substitué notamment par cycloalkyle tel que par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, par phényle ou par hétéroaryle tel que notamment pyridine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après; hétérocycloalkyle tel que notammnent morpholino ou tétrahydropyrane; phényle ou hétéroaryle tel que notamment pyridine, quinolyle, thienyle, furannyle, pyrrolyle et pyrazolyle éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après.

Lorsque les produits de formule (I) selon la présente invention porte un radical NR7R8, notamment R7 et R8 sont tels que soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle éventuellement substitué par cycloalkyle ; soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridyle ; azépinyle; morpholinyle ; pyrrolidinyle ; pipérazinyle éventuellement substitué sur son second atome d'azote par alkyle ou phényle; ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après.

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

X-Y, R2, R3, R4 et R6 ont les significations indiquées ci-dessus,

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué ;

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, CF3, NH2, NHalk, N(alk)2 ou un radical alkyle, alcoxy ou phényle, éventuellement substitués ;

le radical alkyle que peut représenter R1 ou le radical alkyle, alcoxy ou phényle que peut représenter R5, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NHalk, N(alk)2, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi

les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk, N(alk)2, NH(phényle), NH(phénylalk), alcoxy, OCF3, cycloalkyle, et les radicaux pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle et phényle, tous ces derniers radicaux cycliques, ainsi que le reste phényle du radical phénylalkyle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(alk)2, alcoxy, alkyle et hydroxyalkyle;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical choisi préférentiellement parmi les radicaux pipéridyle, morpholinyle, et les radicaux pyrrolidinyle, pipérazinyle et homopipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle et phényle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alcoxy et cycloalkyle;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone;

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

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R,

R7, R8 et R étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus pour R7, R8 et R et les autres substituants R1,R2,R3,R4,R5 et R6 desdits produits de formule (I) étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus respectivement pour R1,R2,R3,R4,R5 et R6,

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

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R;

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux N(alk)2 et alcoxy ;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4 représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle, alcoxy ou phényle, le radical alkyle étant éventuellement substitué par un radical alcoxy, N(alk)2 ou hétérocycloalkyle et le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle et alcoxy ;

R6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

et R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R7 et R8 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical cycloalkyle;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholine, pipéridyle ou pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ;

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

Dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, on note tout particulièrement les produits pour lesquels R3 représente un atome d'hydrogène, les autres subtituants R1, R2, R4, R5, R6 et X-Y desdits produits de formule (I) étant choisis parmi l'une quelconque des valeurs définies ci-dessus,

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

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

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R;

R1 et R2 identiques ou différents, représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène ;

R4, R5 et R6, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

R7 et R8 représentent les valeurs définies à l'une quelconque des revendications ci-dessus;

tous les radicaux alkyle (alk) ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

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

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

La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle

X-Y représente N=C-NR7R8 ou N=C-R,

R7, R8 et R étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus pour R7, R8 et R et les autres substituants R1,R2,R3,R4,R5 et R6 desdits produits de formule (I) étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus respectivement pour R1,R2,R3,R4,R5 et R6,

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

La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle

X-Y représente N=C-NR7R8,

R7 et R8 étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus pour R7 et R8 et les autres substituants R1, R2, R3, R4, R5 et R6 desdits produits de formule (I) étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus respectivement pour R1, R2, R3, R4, R5 et R6,

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

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

La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle

X-Y représente N=C-R,

R étant choisi parmi toutes les valeurs définies ci-dessus pour R7, R8 et R et les autres substituants R1,R2,R3,R4,R5 et R6 desdits produits de formule (I) étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus respectivement pour R1, R2, R3, R4, R5 et R6,

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

La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle

X-Y représente N=C-OR,

R étant choisi parmi toutes les valeurs définies ci-dessus pour R7, R8 et R et les autres substituants R1,R2,R3,R4,R5 et R6 desdits produits de formule (I) étant choisis parmi toutes les valeurs définies ci-dessus respectivement pour R1, R2, R3, R4, R5 et R6,

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

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

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux noms suivants :

- la (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one

- la (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

- la (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-2-butyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

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

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus peuvent être préparés par les méthodes générales connues de l'homme du métier et plus particulièrement peuvent être préparés en utilisant les méthodes de synthèse décrites dans les schémas ci-dessous 1 à 7.

La présente invention a ainsi encore pour objet des procédés de préparation des produits de formule (I), et notamment les procédés définis ci-dessous dans les schémas 1 à 7 qui sont utilisés pour la préparation de composés décrits dans des tableaux comme suit.

Les tableaux et schémas qui suivent sont reliés comme suit :

- les tableaux 1, 2 et 4 décrivent des produits de formule (I) qui peuvent être préparés selon le schéma 1

- le tableau 6 décrit des produits de formule (I) qui peuvent être préparés selon le schéma 2

- le tableau 3 décrit un produit de formule (I) qui peut être préparé selon le schéma 3

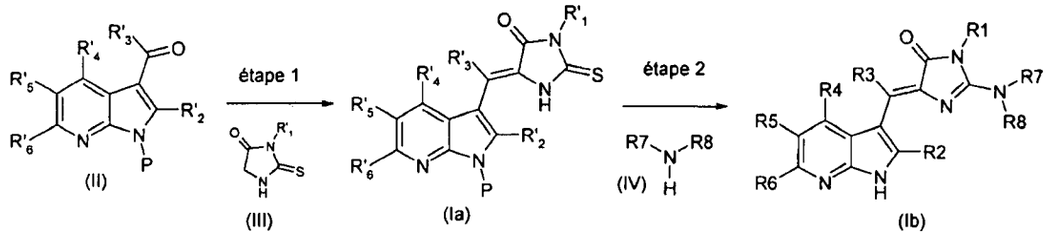
- le tableau 5 décrit des produits de formule (I) qui peuvent être préparés selon les schémas 3 et 5

- le tableau 7 décrit des produits de formule (I) qui peuvent être préparés selon le schéma 6 ou 7

S3

- le tableau 8 décrit des produits de formule (I) qui peuvent être préparés selon les schémas 1 à 7

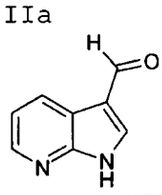
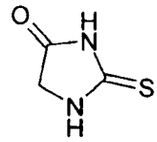
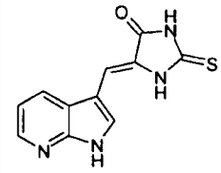
Schéma 1 : Cas X-Y égale N=C-NR7R8 et NH-C(S) :

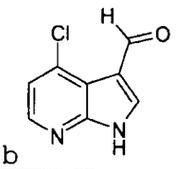
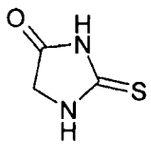
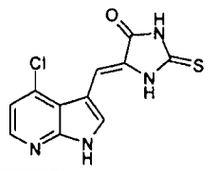
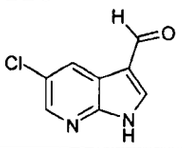
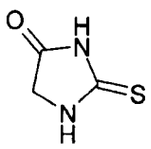
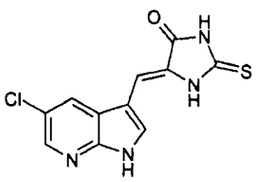
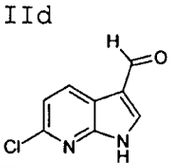
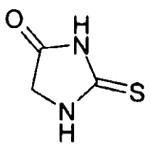
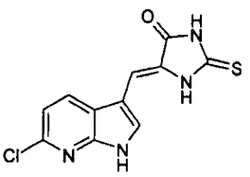
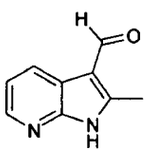
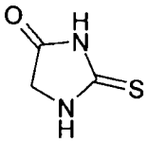
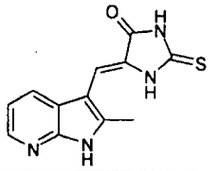
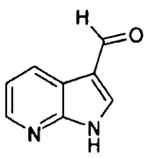
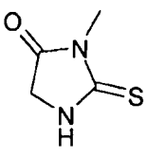
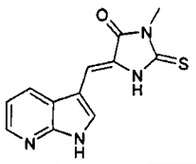
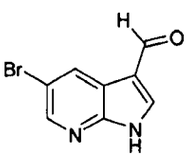
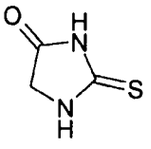
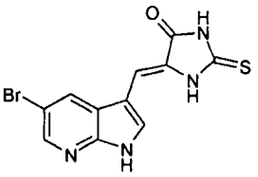
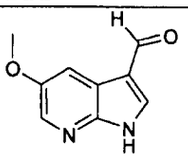
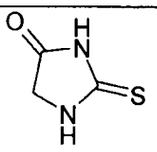
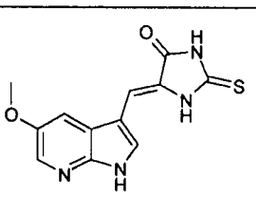
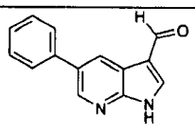
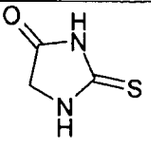
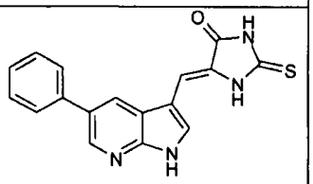


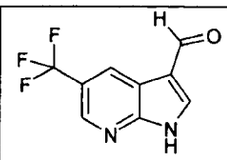
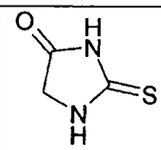
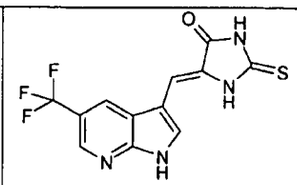
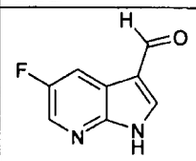
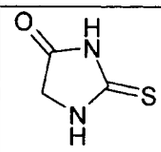
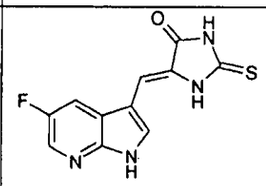
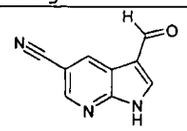
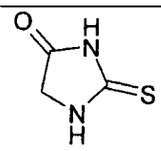
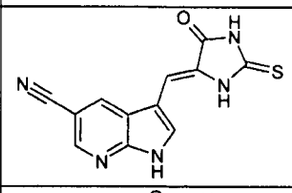
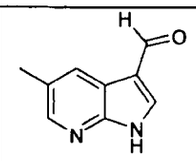
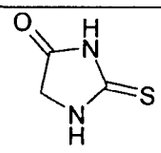
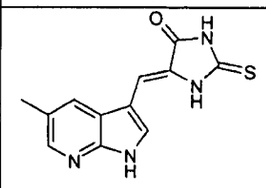
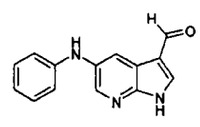
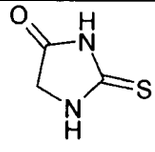
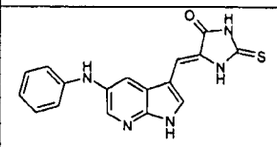
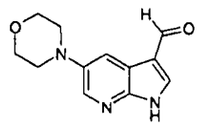
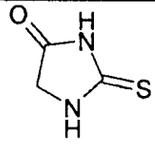
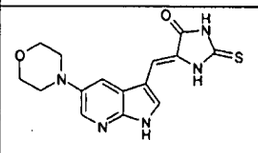
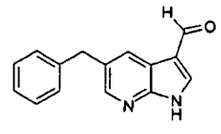
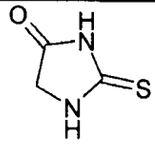
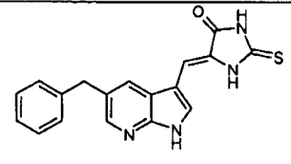
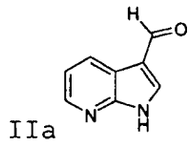
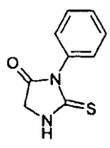
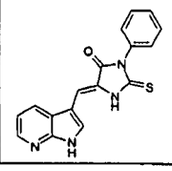
Dans une première étape, les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (Ia) sont obtenues par réaction de Knoevenagel entre une 2-thioxoimidazolidin-4-one (III) et un aldéhyde, cétone ou ester de formule (II) dérivé de la 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, en présence d'une base telle que la pipéridine dans un solvant tel que l'éthanol. La température de choix pour effectuer cette réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux. Toutes autres conditions habituelles pour une réaction de type Knoevenagel peuvent être utilisées.

Le tableau 1 qui suit donne des exemples de composés (Ia) préparés suivant le Schéma 1 :

Tableau 1

Exemple (Ia)	Composé (II)	Composé de formule (III)	Composé de formule (Ia)
1	IIa 		

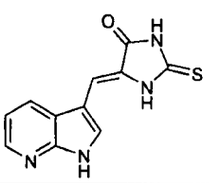
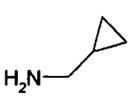
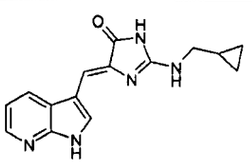
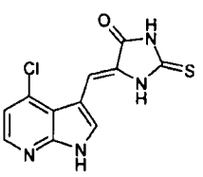
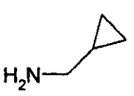
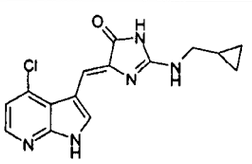
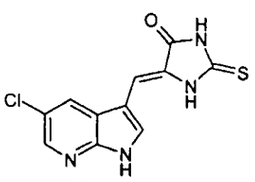
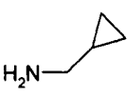
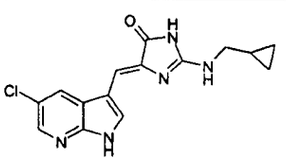
2	 IIb		
3	IIc 		
4	IId 		
5	 IIe		
6	 IIa		
13	 IIf		
14	 IIg		
15	 IIh		

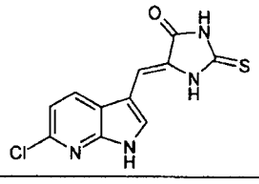
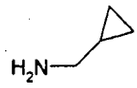
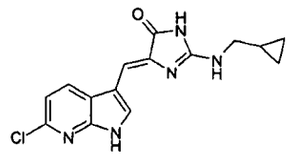
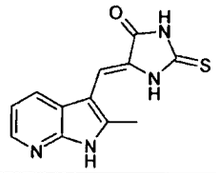
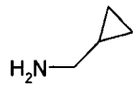
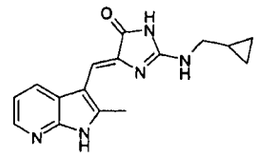
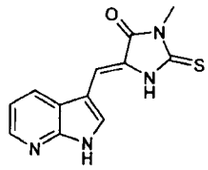
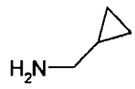
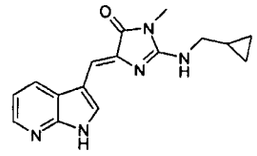
16	 IIi		
17	 IIj		
18	 IIk		
19	 IIl		
20	 IIm		
21	 IIn		
22	 IIo		
23	 IIa		

Dans une deuxième étape, les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-amino-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (Ib) sont obtenues par réaction entre les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (Ia) et une amine primaire ou secondaire de structure générale (IV (avec R7 et R8 tels que définis dans la formule générale (I) par exemple dans de l'éthanol à une température variant de 120 à 170°C en tube scellé sous irradiation micro-ondes.

Le tableau 2 donne des exemples de composés (Ib) préparés suivant le schéma 1 :

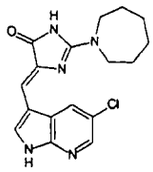
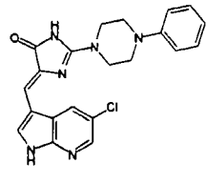
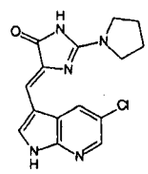
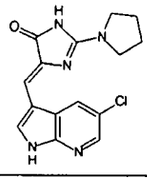
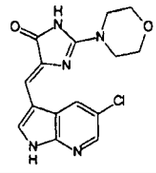
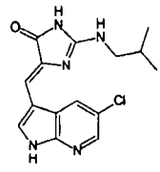
Tableau 2

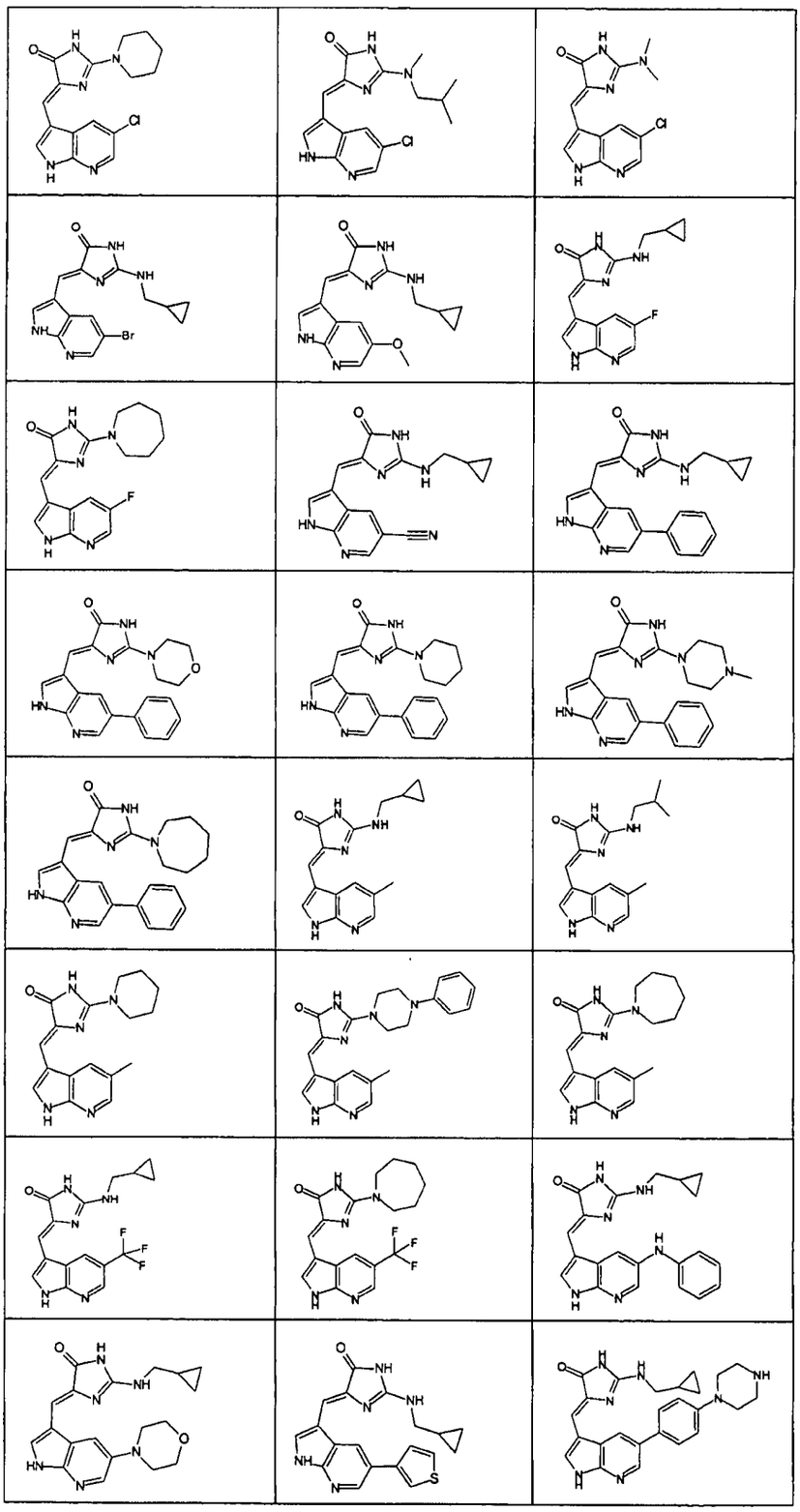
Exemple (Ib)	Composé (Ia)	Amine (IV)	Composé de formule (Ib)
7			
8			
9			

10			
11			
12			

Le tableau 4 donne des exemples de composés I(b) préparés suivant le schéma 1: ces produits de formule (I) sont décrits ci-après en exemples dans la partie expérimentale.

Tableau 4



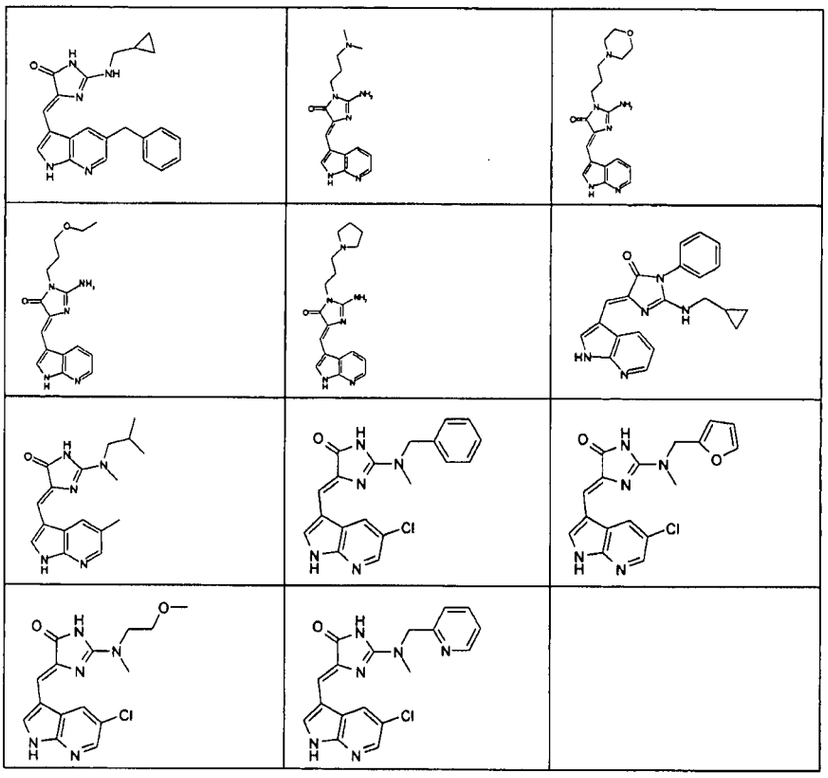
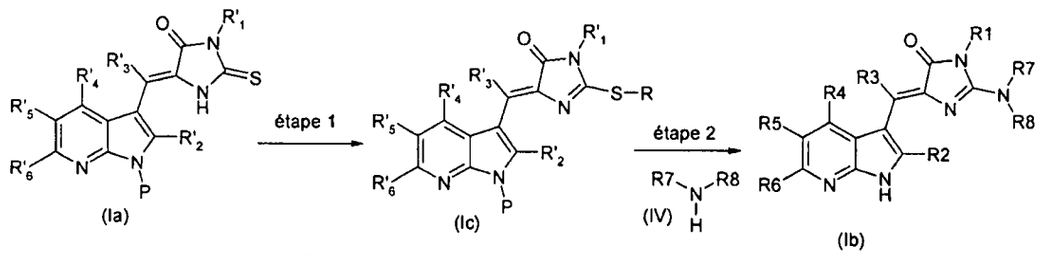


Schéma 2 : Cas X-Y égale N=C-SR et N=C-NR7R8 :



Alternativement, les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-amino-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (Ic) peuvent être préparés suivant le schéma 2. La réaction des (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (Ia) avec un agent alkylant (de préférence par exemple l'iodure de méthyle) en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine ou la soude, pour donner un dérivé thioalkylé (Ic). Le groupe

thioalkylée est enfin déplacé dans une deuxième étape par une amine R7R8NH, pour obtenir les dérivés (Ib). Ce déplacement se fait dans un solvant tel que l'acétonitrile ou l'éthanol, à une température comprise entre l'ambiante et le reflux, ou encore dans un tube scellé sous irradiation micro-ondes.

Le tableau 6 donne des exemples de composés I(c) préparés suivant le schéma 2 : ces produits de formule (Ic) sont décrits ci-après en exemples dans la partie expérimentale.

Tableau 6

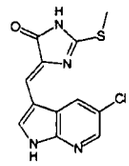
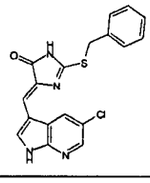
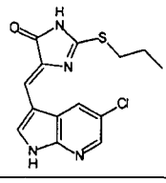
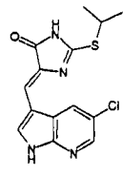
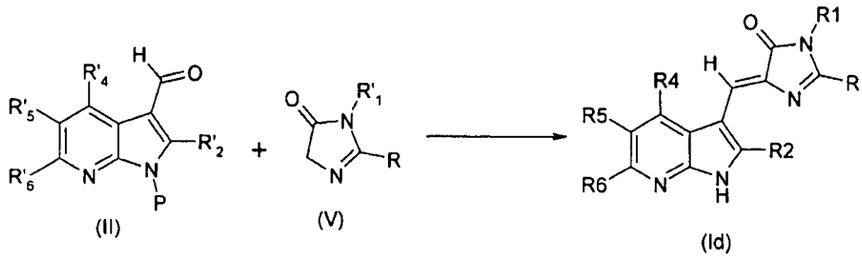
		
		

Schéma 3 : Cas X-Y égale N=C-R ; 1ère voie de synthèse :



Les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-3,5-dihydro-4H-imidazolidin-4-one (Id) sont obtenues par réaction de Knoevenagel entre une imidazolidin-4-one (V)

et un aldéhyde, cétone ou ester de formule (II) dérivé de la 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, en présence d'une base telle que la pipéridine dans un solvant tel que l'éthanol, selon le schéma 3. La température de choix pour effectuer cette réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux. Toutes autres conditions habituelles pour une réaction de type Knoevenagel, telles que des conditions acides, peuvent être utilisées. Les imidazolidin-4-ones (V) peuvent être préparées selon J.Org. Chem. 1999, 64(22), 8084.

Un exemple de préparation d'un produit de formule (I) suivant le schéma 3 est donné dans la partie expérimentale ci-après par l'exemple 13 comme indiqué dans le tableau 3.

Tableau 3

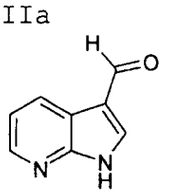
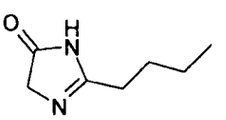
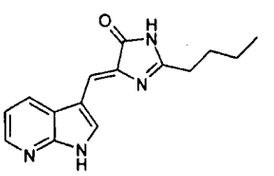
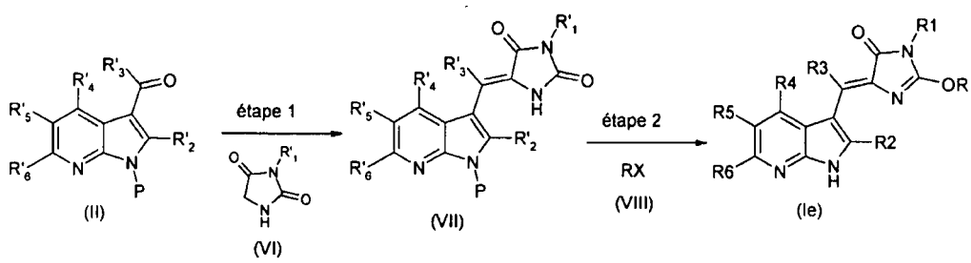
Exemple (Id)	Composé (II)	Composé de formule (V)	Composé de formule (Id)
13	IIa 		

Schéma 4 : Cas X-Y égale N=C-OR

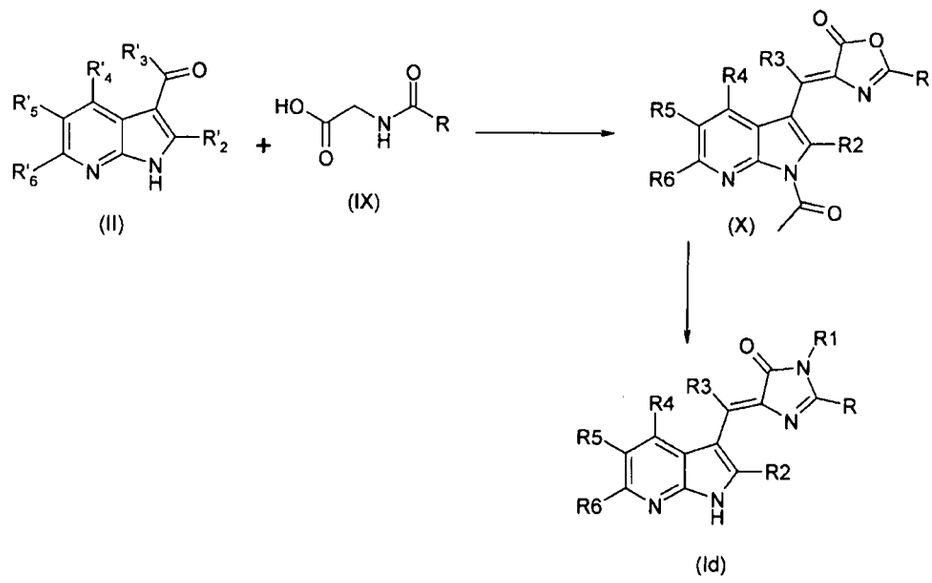
62



Dans une première étape, les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-oxoimidazolidin-4-one (VII) sont obtenues par réaction de Knoevenagel entre une 2-oxoimidazolidin-4-one (VI) et un aldéhyde, cétone ou ester de formule (II) dérivé du 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, en présence d'une base telle que la pipéridine dans un solvant tel que l'éthanol, selon le schéma 4. La température de choix pour effectuer cette réaction est comprise entre température ambiante et le reflux. Toute autre condition habituelle pour une réaction de type Knoevenagel, tel que des conditions acides, peut être utilisée.

Dans une deuxième étape, les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-alkoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (Ie) sont obtenues par réaction entre les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-oxoimidazolidin-4-one (VII) et un agent alkylant RX (VIII) dans un solvant inerte à une température variant de l'ambiante au reflux. Les agents alkylant VIII connus pour favoriser une O-alkylation, tel que des halogénures ou des sels d'oxonium de tétrafluoroborate sont préférés.

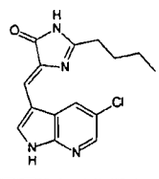
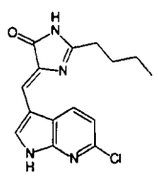
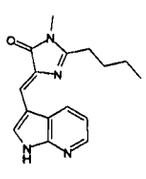
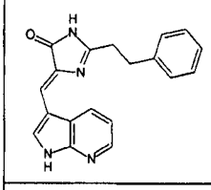
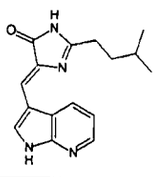
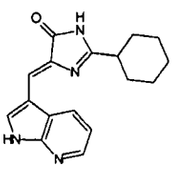
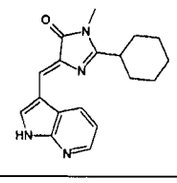
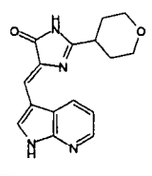
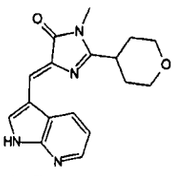
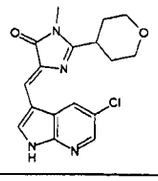
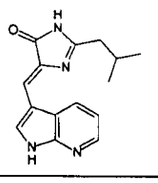
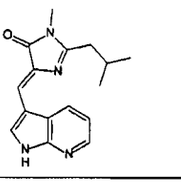
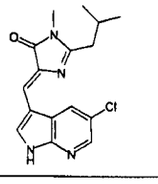
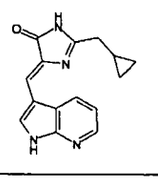
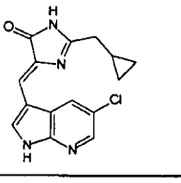
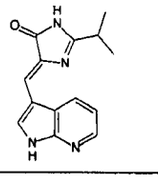
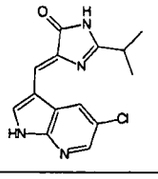
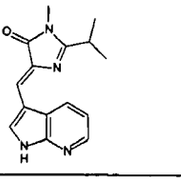
Schéma ~~6~~5 : Cas X-Y égale N=C-R : 2ème voie de synthèse



Alternativement, les (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-3,5-dihydro-4H-imidazolidin-4-one (Id) sont obtenues à partir d'une oxazolone de formule (X). Dans une première étape, le cyclo-condensation d'un dérivé amide N-acylé de la glycine (IX) sur un aldéhyde, cétone ou ester de formule (II), en présence d'une base telle que l'acétate de sodium dans l'anhydrique acétique et à une température comprise entre l'ambiante et le reflux, donne une oxazolone de formule (X). Cette réaction avec des dérivés de l'indole a été décrite : J. Am. Chem. Soc. 1946, 647. Dans une deuxième étape, la réaction de l'oxazolone (X) avec un excès d'amine de formule R1NH2, ou d'ammoniaque, donne une imidazolone (Id). Cette réaction se fait dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, a une température comprise entre l'ambiante et le reflux. Alternativement, cette réaction peut se faire dans un tube scellé sous irradiation micro-ondes, à une température comprise entre 80°C et 200°C.

Tableau 5 les produits de formule (I) du tableau 5 peuvent être préparés selon le schéma 3 ou 5 ci-dessus et sont décrits en exemples dans la partie expérimentale ci-après

Tableau 5

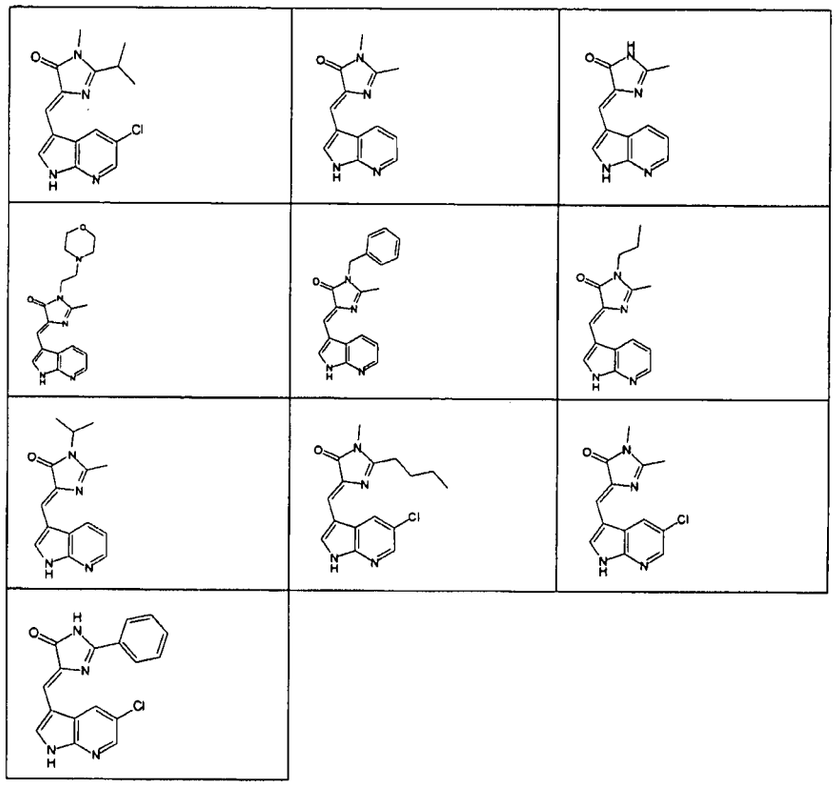
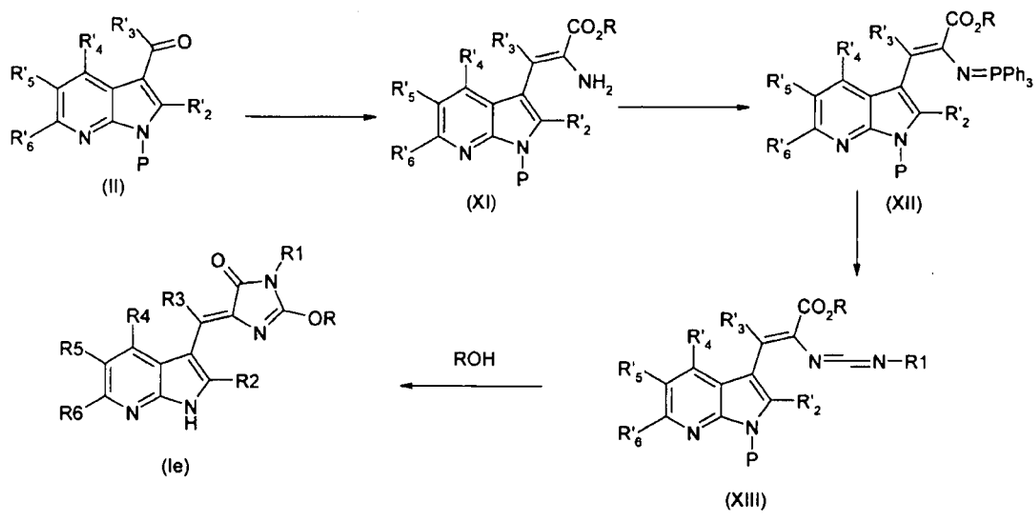
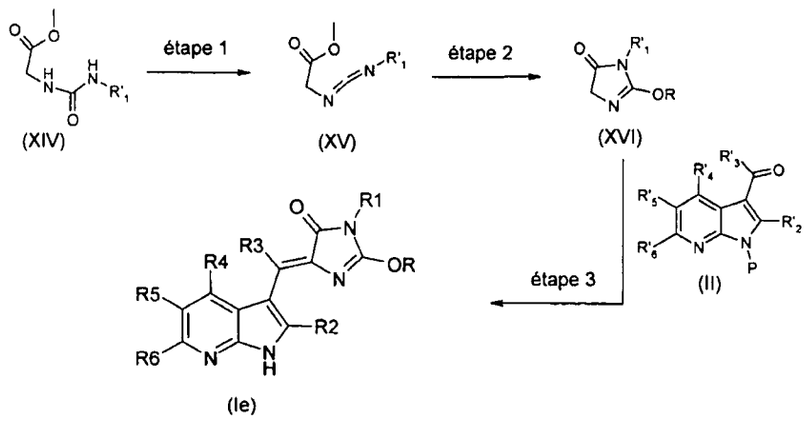


Schéma 6 : Cas X-Y égale N=C-OR



Les composés de type (Ie) peuvent être préparés par analogie à des dérivés d'imidazopyridines décrits par exemple dans J. Org.Chem 2001, 66(20), 6576-6584.

Schéma 7 : Cas X-Y égale N=C-OR



Alternativement, les molécules de type (Ie) peuvent être préparées en formant d'abord l'imidazolone selon une méthode analogue à celle décrite par exemple dans Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28(6), 913-914. Dans une première étape, la déhydratation d'une ureé (XIV), avec par exemple du brome et de la triphénylphosphine, donne un carbodiimide de formule (XV). Dans une deuxième étape,

l'addition d'un alcool et cyclisation donne l'imidazolone de formule (XVI). Enfin, la condensation sur un aldéhyde ou cétone de formule (II) donne un composé (Ie).

Les exemples du tableau 7 peuvent être préparés selon le schéma 6 ou 7.

Tableau 7

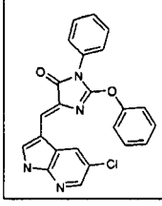
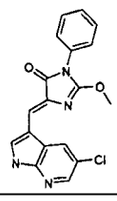
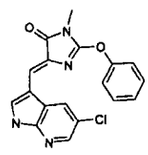
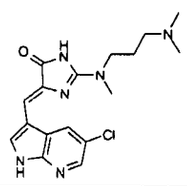
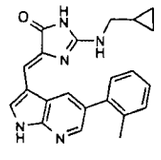
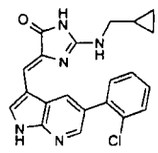
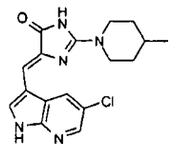
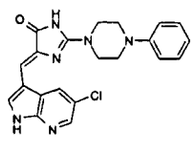
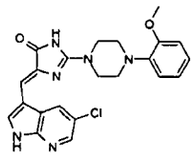
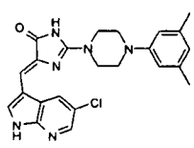
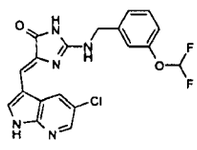
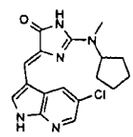
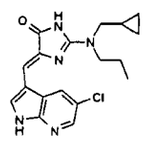
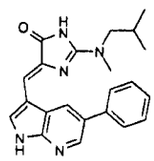
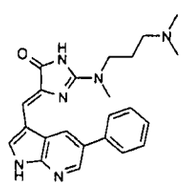
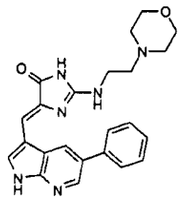
		

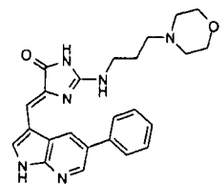
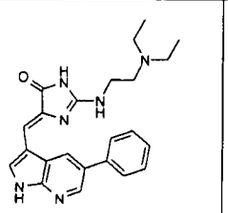
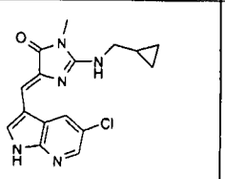
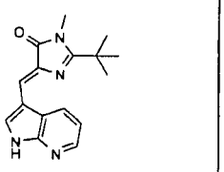
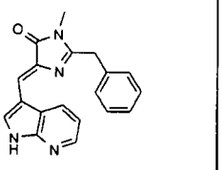
Tableau 8: les composés du tableau 8 peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-dessus dans les schémas 1 à 7:

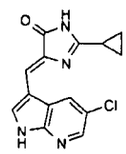
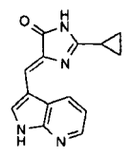
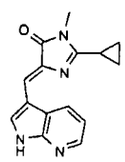
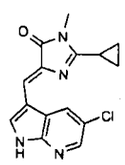
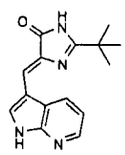
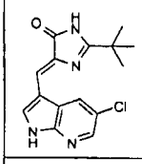
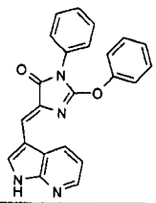
Tableau 8: exemples de composés I

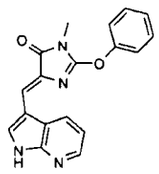
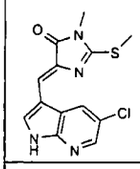
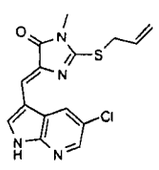
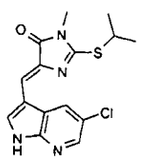
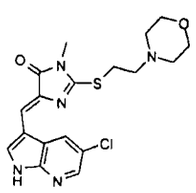
Composé	exemple	Préparé selon le schéma	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	100	1	1.59-2.36 (m, 10H) ; 3.10 (b s, 1H) ; 3.48 (b s, 2H) ; 6.59 (s, 1H) ; 8.14 (b s, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 9.06 (b s, 1H) ; 12.19 (b s, 1H).
	101	1	0.06-0.55 (m, 4H), 1.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.15 (m l, 1M), 7.20-7.38 (m, 4H), 8.16 (s l, 1H), 8.19 (s l, 1H), 8.90 (s l, 1H), 10.4 (m l, 1H), 12.01 (m l, 1H).

	102	1	0.03-0.49 (m, 4H), 1.04 (m, 1H), 3.16 (m l, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.20 (m l, 1H), 7.38-7.63 (m, 4H), 8.14 (s l, 1H), 8.28 (s l, 1H), 9.10 (m l, 1H), 10.4 (m l, 1H), 12.08 (m l, 1H).
	103	1	0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.03 (m l,1H), 10.4-12.5 (m l, 2H).
	104	1	1.70 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.85 (tt, J = 12.2, 3.7Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.13-7.36 (m, 5H), 8.23 (m, 2H), 9.0 (s l, 1H), 12.1 (s l, 1H).
	105	1	3.07 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.81-7.06 (m, 4H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.93 (s l, 1H), 11.20 (m l, 1H), 12.15 (m l, 1H).
	106	1	2.22 (s, 6H), 3.24 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 6.48 (s l, 1H), 6.64 (s l, 2H), 6.69 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.96 (s l, 1H), 11.20 (m l, 1H), 12.25 (m l, 1H).
	107	1	4.58 (d, J = 5.7Hz, 2H), 6.64 (s l, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.20 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 7.22 (s l, 1H), 7.31 (d l, J = 7.8Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (m l, 1H), 8.17 (s l, 1H), 8.22 (d l, J = 5.2Hz, 1H), 8.58 (d l, J = 7.9Hz, 1H), 10.7 (m l, 1H), 11.92 (s l, 1H).

	108	2	1.47-1.97 (m, 8H), 2.96 (s l, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.58 (s l, 1H), 8.14 (s l, 1H), 8.22 (s l, 1H), 9.22 (s l, 1H), 11.07 (m l, 1H), 12.16 (s l, 1H).
	109	2	0.34 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.68 (q, J = 8Hz, 2H), 3.42 (d, J = 8Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.9 (s l, 1H), 11.9 (s l, 1H).
	110	1	0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.01 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.26 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.08 (s l, 1H), 11.05 (s l, 1H), 12.0 (s l, 1H).
	111	1	1.55-2.30 (m, 10H), 3.10 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.7Hz, 2H), 8.21 (m l, 1H), 8.55 (s l, 1H), 9.09 (m l, 1H), 11.07 (m l, 1H), 12.05 (m l, 1H).
	112	1	2.40 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.88 (s l, 1H), 7.37 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.6Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.4 (s l, 1H), 12.0 (s l, 1H).

	113	1	1.72 (m, 2H), 2.31 (m, 6H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 7.12 (s l, 1H), 7.37 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.6Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.5 (s l, 1H), 12.0 (s l, 1H).
	114	1	0.97 (t, J = 7Hz, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.82 (s l, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.49 (s l, 1H), 12.06 (s l, 1H).
	115	1	0.35 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.65 (t, J = 6Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2Hz, 1H), 9.28 (d, J = 2Hz, 1H), 12.2 (s l, 1H).
	116	5	1.43 (s, 9H); 3.30 (s, 3H); 7.19 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.29 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.07 (d l, J = 8.1 Hz, 1H), 12.4 (b, 1H).
	117	5	3.10 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.31-7.48 (m, 5H), 8.24 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 12.3 (m l, 1H).

	118	3	1.12 (d, J = 6.6Hz, 4H), 1.85 (q, J = 6.6Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.6Hz, 1H), 11.22 (m l, 1H), 12.36 (m l, 1H).
	119	3	1.06-1.13 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 4.6Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.6, 1.5Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H), 11.17 (m l, 1H), 12.33 (m l, 1H).
	120	3	1.10-1.19 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 7.19 (dd, J = 7.8, 4.9Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 4.9, 1.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 12.35 (s l, 1H).
	121	3	1.17 (d, J = 6.6Hz, 4H), 2.08 (q, J = 6.6Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.32 (d, J = 2.6Hz, 1H), 12.58 (s l, 1H).
	122	3	1.33 (s, 9H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8Hz, 1H), 11.2 (s l, 1H), 12.3 (s l, 1H).
	123	3	1.37 (s, 9H), 7.17 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.2 (s l, 1H), 12.5 (s l, 1H).
	124	6	6.89 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35-7.7 (m, 10H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.6Hz, 1H), 12.25 (s l, 1H).

	125	7	3.20 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6Hz, 1H), 12.2 (s l, 1H).
	126	2	2.81 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2Hz, 1H), 12.60 (s l, 1H).
	127	2	3.10 (s, 3H), 4.11 (d, J = 6.8Hz, 2H), 5.23 (d, J = 10Hz, 1H), 5.45 (d, J = 19Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2Hz, 1H), 12.6 (s l, 1H).
	128	2	1.57 (d, J = 6.6Hz, 6H), 3.07 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2Hz, 1H), 12.6 (s l, 1H).
	129	2	2.47 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.60 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2Hz, 1H), 12.6 (s l, 1H).

De tels produits obtenus par les schémas ci-dessus peuvent être des produits de formule (I) ou encore, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, dans un ordre quelconque, à une ou plusieurs réactions de transformations connues de l'homme du métier telles que par exemple les réactions suivantes:

a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide

b) le cas échéant, une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,

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

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

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

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

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

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

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

Les procédés décrits dans les schémas ci-dessus peut être réalisés selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier et notamment selon les conditions réactionnelles décrites ci-après pour la préparation des exemples de la présente demande.

Parmi les produits de départ utilisés pour la préparation des produits de formule (I) selon la présente invention, certains peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits connus ou commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs réactions connues de l'homme du métier.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

Pour la préparation des produits de formule (I) selon la présente invention, les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

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

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,

- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, BOC, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,

- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,

- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante

- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Notamment on peut protéger le NH ou 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine si nécessaire avec du paratoluènesulfonyle, phénylsulfonyle, acétyle, triisopropylsilyle,

terbutyldiméthylsilyle ou encore triméthylsilyléthoxyméthyle.

Les réactions a) à g) peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification ou d'amidification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier. Les réactions d'amidification peuvent notamment être réalisées en présence d'un agent de couplage tel qu'un dérivé de carbodiimide. On cite à titre d'exemples le N-(3-diméthylaminopropyl),

-N'-éthylcarbodiimide (EDCI), le N,N'-diisoproyl-carbodiimide (DIC)ou le N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide.

b) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloro-perbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

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

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement

alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

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

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

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

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

e) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans

les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

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

f) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier : une telle réaction de salification peut être réalisée par exemple en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol.

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

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques notamment en raison de leurs propriétés inhibitrices de kinases ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

On peut indiquer que certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des évènements du cycle cellulaire, des molécules inhibitrices de telles kinases sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, peuvent intervenir dans la prévention, la régulation ou le traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou encore l'apoptose neuronale.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent donc tout particulièrement des propriétés anti-prolifératives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits dont les noms suivent:

- la (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one

- la (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

- la (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-2-butyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

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

L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et, le cas échéant, un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intra-musculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les

pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie chez un mammifère.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est une protéine sérine-thréonine kinase.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est CDC7.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mesangiales, désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de

cellules mésangiales, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une prolifération cellulaire non contrôlée, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies en oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

Parmi ces cancers, on s'intéresse notamment au traitement de tumeurs solides, au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

Parmi ces cancers, on s'intéresse notamment au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas, tout particulièrement au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

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

De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en en association.

Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en

association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

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

Comme inhibiteurs de kinases, on peut citer la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthyl-amino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomucine.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus comme inhibiteurs de CDC7.

La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) qui constituent les exemples 1 à 99 de la présente invention.

Les 99 produits qui suivent illustrent ainsi plus précisément la formule (I) de la présente invention sans toutefois la limiter.

Dans la préparation des 99 produits en exemples dans la présente demande, on a utilisé les dispositifs suivants:

Spectre RMN 1H à 400 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide - d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K.

Spectre RMN 1H à 300 MHz sur spectromètre BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxide - d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K.

Analyse LC-MS-DAD-ELSD (MS : Waters ZQ; électrospray mode +/-; Domaine de masse m/z =100-1200; LC : Agilent HP 1100; Colonne LC : X Bridge 18C Waters 3,0 x 50 mm - 2,5 µm; four LC : 60 °C; débit de phase mobile : 1,1 ml/minute.

Eluants : A : Eau + 0,1 % Acide Formique, B : Acétonitrile avec le gradient suivant :

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

DAD longueur d'onde considérée λ=210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85

Analyse SM-EI-CI-Introduction directe-DCI (EI=Ionisation par impact d'électrons, CI : Ionisation chimique , DCI : dépôt de l'échantillon sur filament) (MS : Finnigan SSQ7000); Energie des électrons : 70 eV; Domaine de masse m/z =29-900; Température de la source d'ionisation =70 °C; gaz réactant CI : ammoniac.

(1) : Analyse LC/MS en routine :

Détecteur de masse : ZQ (Waters)

LC : colonne : X Bridge 18C Waters 3,0 x 50 mm - 2,5 µm ; débit =1,1 ml/minute.

Eluants : A : Eau + 0,1 % Acide Formique, B : Acétonitrile avec le gradient suivant :

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

DAD : longueur d'onde considérée λ=200-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85

(2) : Micro-ondes : BIOTAGE INITIATOR MICROWAVE SYNTHESIZER

Puissance maximum d'irradiation 300Watts

On peut noter que dans les exemples décrits ci-après, les composés 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhydes (II) peuvent être obtenus à partir des dérivés 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine par réaction avec le 1,3,5,7-tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]décane (A. Verbiscar J. Med. Chem. 1972, 15, 149) ou par réaction de Vilsmeier (M-C Viaud et al. Heterocycles. 1999, 50, 1065).

Exemple 1

(5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one

La (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 500 mg de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 10 cm^3 d'éthanol, sont ajoutés 0,1 cm^3 de pipéridine et 400 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one. Le mélange réactionnel est porté au reflux et le solide passe en solution. Après trente minutes de chauffage un précipité se forme. Le chauffage est arrêté et le mélange réactionnel est filtré à une température voisine de 25°C. On obtient 561 mg de (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 6,80 (s : 1H) ; 7,20 (dd, J = 5 et 8 Hz : 1H) ; de 8,26 à 8,34 (m : 2H) ; 8,55 (s : 1H) ; de 11,7 à 12,2 (m étalé : 2H) ; de 12,3 à 12,6 (m étalé : 1H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 243(-) = (M-H)(-) ; 245(+) = (M+H)(+)

Exemple 2

(5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 182 mg de 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 3 cm^3 d'éthanol, de 117 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,1 cm^3 de pipéridine. Après deux heures de reflux,

on obtient 250mg d'un mélange contenant 60% de (5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée. Les caractéristiques de l'isomère (5Z) sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 7,26 (s : 1H) ; 7,30 (m : 1H) ; 8,24 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,58 (s : 1 H) ; de 11,5 à 13,0 (m très étalé : 3H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 243(-) = (M-H)(-) ; 245(+) = (M+H)(+)

b) 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde

Le 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 1 g de 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans un mélange de 7 cm^3 d'eau et 3,5 cm^3 d'acide acétique, est ajouté 1,4 g de 1,3,5,7-tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]décane. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant une heure et trente minutes. Après retour à une température voisine de 25°C, sont ajoutés de l'eau et de la glace. Il y a formation d'un précipité sous forme de gomme. Celle-ci est reprise par deux fois 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et séché sous pression réduite. On obtient 82 mg de 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (gradient de 99/1 à 90/10 en volumes)], on obtient 160 mg de 4-chloro-1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dont les caractéristiques sont les suivantes :
LC/MS (1) : Temps de rétention : 2,69 mn
Spectre de masse (1) : (ES+) : m/z = 181 [MH+]

c) La 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée comme décrit dans C.Thibault et al : Org. Lett. 2003, 5(26) ; 5023.

Exemple 3

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 400 mg de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 15 cm^3 d'éthanol, de 257 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,22 cm^3 de pipéridine. Après deux heures de reflux, on obtient 320 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 6,79 (s : 1H) ; 8,29 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,54 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,57 (s : 1H) ; de 7,00 à 8,30 (m très étalé : 2H) ; de 11,4 à 12,5 (m étalé : 1H)
Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 279(+)= (M+H)(+) (1 atome de chlore Cl présent)

b) Le 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé comme décrit dans WO05/95400.

Exemple 4

(5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 140 mg de 6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 5 cm^3 d'éthanol, de 90 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,08 cm^3 de pipéridine. Après deux heures de reflux, on obtient 180 mg de (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 6,57 (s : 1H) ; 7,20 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 8,40 (s : 1H) ; 8,49 (d, J = 8 Hz : 1H) ; de 9,40 à 10,5 (m étalé : 3H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD: 279(+)= (M+H)(+) (1 atome de chlore Cl présent)

b) Le 6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé comme décrit dans WO01/98299.

Exemple 5

(5Z)-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 400 mg de 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 15 cm^3 d'éthanol, de 290 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,25 cm^3 de pipéridine. Après quatre heures de reflux, on obtient 463 mg d'un mélange contenant 65% de (5Z)-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée qui sera utilisée tel que pour l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les

suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,45 (s : 3H) ; 6,70 (s large : 1H) ; 7,12 (dd, J = 5 et 8 Hz : 1H) ; 7,88 (m : 1H) ; 8,20 (dd, J = 1,5 et 5 Hz : 1H) ; 11,55 (s large : 1H); de 12,0 à 12,2 (m étalé : 2H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : mélange contenant la structure attendue 259(+) = (M+H)(+)

b) 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde

Le 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé comme dans l'exemple 2 mais à partir de 835 mg de 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans un mélange de 5,3 cm^3 d'eau et 1,6 cm^3 d'acide acétique et 1,32 g de 1,3,5,7-tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]décane. On obtient 580 mg d'un mélange contenant 60% de 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme d'un solide beige. Les caractéristiques pour le 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sont les suivantes :

LC/MS (1) : Temps de rétention : 1,7 mn

Spectre de masse (1) : (ES+) : m/z = 161 [MH+]

c) 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

La 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 2,2 g de 2-méthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 70 cm^3 de méthanol, sont ajoutés 8,2 g d'hydroxyde de potassium. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à une température voisine de 20°C durant cinq heures puis porté au reflux durant cinq heures. Le milieu (ou mélange) est alors concentré de moitié sous pression réduite : un précipité se forme. Le solide est filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite,

repris par 100 cm^3 d'eau, puis par une fois 100 cm^3 et deux fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : heptane/acétate d'éthyle (gradient de 80/20 à 40/60 en volumes)], on obtient 835 mg de 2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice = 0,49 [éluant : heptane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes)]

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 133(+) = (M+H)(+)

SM-EI : 132(+) = M(+)

d) 2-méthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

La 2-méthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 2 g de 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 20 cm^3 de tétrahydrofuranne est refroidi à une température voisine de -70°C à l'aide d'un bain carboglace/acétone. A cette température et sous argon, sont introduits goutte à goutte 9,2 cm^3 d'une solution dans l'hexanne de n-butyllithium 1,6M. Le milieu (ou mélange) réactionnel est laissé sous agitation à cette température durant trente minutes puis l'on ajoute 1,37 cm^3 d'iodure de méthyle. On laisse le mélange sous argon, sous agitation et à une température voisine de -70°C durant trois heures. Après réchauffement du milieu à une température voisine de 0°C, on additionne 20 cm^3 d'eau, puis on laisse remonter à une température voisine de 20°C et on extrait par trois fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées

par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 2,2 g de 2-méthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,30 (s : 3H) ; 2,32 (s : 3H) ; 2,69 (s large : 3H) ; 6,59 (s large : 1H) ; 7,15 (s large : 1H) ; 7,17 (dd, J = 5 et 8 Hz : 1H) ; 7,26 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,90 (dd, J = 2 et 8 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 8,08 (dd, J = 2 et 5 Hz : 1H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 301(+) = (M+H)(+) ; 299(-) = (M-H)(-)

e) 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

La 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 4,72 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 110 cm^3 de toluène on introduit càd ajoute 100 mg d'hydrogène sulfate de N,N,N-tributylbutan-1-amonium et 8,75 g de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle. Au mélange refroidi à 0°C, on additionne une solution de 20,8 g d'hydroxyde de sodium dans 110 cm^3 d'eau. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation, sous argon et à une température voisine de 20°C durant quatre heures puis 100 cm^3 d'eau sont ajoutés. Le mélange résultant est extrait par 200 cm^3 puis 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 10,9g de 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous

forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice = 0,34 [éluant : heptane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)]

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 273(+) = (M+H)(+) 295(+) = (M+Na)(+)

Exemple 6 (5Z)-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one

La (5Z)-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 225 mg de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 10 cm^3 d'éthanol, de 200 mg de 3-méthyl-2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,061 cm^3 de pipéridine. Après cinq heures de reflux, on obtient 271 mg d'un mélange contenant 85% de l'isomère (5Z)-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one et 15% de l'isomère (5E) sous forme d'une poudre jaune-orangée. Les caractéristiques de l'isomère 5Z sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 3,21 (s : 3H) ; 6,96 (s : 1H) ; 7,20 (dd, J = 5 et 8 Hz : 1H) ; de 8,27 à 8,37 (m : 2H) ; 8,59 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 12,05 (s large : 1H) ; 12,5 (s large : 1H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 257(-) = (M-H)(-) ; 259(+) = (M+H)(+)

Exemple 7

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

Dans un réacteur pour four micro-ondes, sont introduits 100 mg de (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one, 1 cm^3 d'éthanol et 290 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Le réacteur est fermé hermétiquement et le milieu est mis sous irradiation micro-ondes pendant vingt minutes à une température de 140°C, puis trente minutes à une température de 150°C. Après retour à une température voisine de 20°C, le précipité formé est filtré, lavé par de l'éthanol et séché sous pression réduite. On obtient 40 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,30 (m : 2H) ; 0,48 (m : 2H) ; 1,13 (m : 1H) ; 3,23 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,61 (s large : 1H) ; 7,11 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,24 (m : 1H) ; de 8,15 à 8,30 (m : 2H) ; 8,55 (d large, J = 7 Hz : 1H) ; de 9,70 à 10,7 (m étalé : 1H) ; 11,6 (m étalé : 1H)

Spectre de masse : SM-EI : 281(+) = M(+)

Exemple 8

(5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7 mais à partir de 190 mg de (5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one, de 4 cm^3 d'éthanol et de 485 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après une heure à une

température de 145°C sous irradiation micro-ondes et trente minutes à une température de 150°C, on obtient 100 mg de (5Z)-5-[(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,28 (m : 2H) ; 0,48 (m : 2H) ; 1,12 (m : 1H) ; 3,22 (m partiellement masqué : 2H) ; 7,10 (s large : 1H) ; 7,22 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 7,37 (m : 1H) ; 8,18 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 8,58 (s large : 1H) ; de 10,25 à 10,8 (m étalé : 1H) ; de 12,0 à 12,6 (m étalé : 1H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 314(-)= (M-H)(-) ; 316(+)= (M+H)(+) (1 atome de chlore Cl présent)

Exemple 9

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7 mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one, de 4 cm^3 d'éthanol et de 511 mg de 1-cyclopropylméthanamine, après trente minutes à une température de 145°C sous irradiation micro-ondes. Le milieu (ou mélange) est ensuite concentré puis purifié par flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane /méthanol (gradient de 95/5 à 70/30 en volumes)]. On obtient 20 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-

[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,30 (m : 2H) ; 0,48 (m : 2H) ; 1,16 (m : 1H) ; 3,24 (m partiellement masqué : 2H) ; 6,58 (s : 1H) ; 7,25 (m : 1H) ; 8,16 (s large : 1H) ; 8,22 (s large : 1H) ; 9,15 (s large : 1H) ; de 10,25 à 10,7 (m étalé : 1H) ; de 11,9 à 12,4 (m étalé : 1H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 314(-) = (M-H)(-); 316(+)= (M+H)(+) (1 atome de chlore Cl présent)

Exemple 10

(5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 150 mg de (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one, de 3,75 cm^3 d'éthanol et de 383 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après quinze minutes à une température de 140°C, puis trente minutes à une température de 150°C sous irradiation micro-ondes, on obtient 55 mg de (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,30 (m : 2H) ; 0,48 (m : 2H) ; 1,12 (m : 1H) ; 3,24 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,57 (s : 1H) ; 7,16 (d, J = 8 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (m étalé

: 1H) ; 8,18 (m : 1H) ; 8,73 (m : 1H) ; de 9,80 à 10,70 (m très étalé : 1H) ; de 11,5 à 12,3 (m très étalé : 1H)
Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 316(+)= (M+H)(+) (1 atome de chlore Cl présent)

Exemple 11

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg d'un mélange contenant 65% de (5Z)-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one, de 2 cm^3 d'éthanol et de 551 mg de 1-cyclopropylméthanamine, après quinze minutes à une température de 140°C et quinze minutes à 145°C sous irradiation micro-ondes. Le mélange obtenu est ensuite purifié par flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane /méthanol (gradient de 98/2 à 90/10 en volumes)]. On obtient 35 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(2-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,29 (m : 2H) ; 0,47 (m : 2H) ; 1,13 (m : 1H) ; 2,50 (s partiellement masqué : 3H) ; 3,23 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,48 (s : 1H) ; 7,00 (m : 1H) ; 7,08 (m : 1H) ; 8,10 (d large, J = 4 Hz : 1H) ; 9,42 (d, J = 8 Hz : 1H) ; de 10,3 à 10,6 (m étalé : 1H) ; 11,8 (s large : 1H)
Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 294(-) = (M-H)(-) ;

296(+) = (M+H)(+)

Exemple 12

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 100 mg de (5Z)-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one, de 4 cm^3 d'éthanol et de 275 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après quinze minutes à une température de 140°C, quarante minutes à 150°C et quarante cinq minutes à 160°C sous irradiation micro-ondes, on obtient 39 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,35 (m : 2H) ; 0,51 (m : 2H) ; 1,22 (m : 1H) ; 3,07 (s : 3H) ; 3,33 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,74 (s : 1H) ; 7,11 (dd, J = 5 et 8 Hz : 1H) ; 7,55 (t, J = 6,5 Hz : 1H) ; de 8,20 à 8,27 (m : 2H) ; 8,61 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 11,9 (s large : 1H)

Spectre de masse : LC-MS-DAD-ELSD : 294(-) = (M-H)(-); 296(+) = (M+H)(+)

Exemple 13 (5Z)-2-butyl-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

Préparation A de l'exemple 13

(5Z)-2-butyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-butyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 198 mg de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 15 cm3 d'éthanol, sont ajoutés 0,15 cm^3 de pipéridine et 324mg de 2-butyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (préparée par exemple selon J. Org. Chem 1999, 64, 8084-8089). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant trois heures et le mélange concentré sous vide. Addition d'un peu d'éthanol fait apparaître un solide jaune qui est filtré, lavé avec 3 cm3 de dichlorométhane, et séché sous vide pour obtenir 65 mg. Ce solide est combiné avec les 66 mg de solide obtenu par une réaction identique sur 245 mg de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde. Les solides sont repris avec 20 cm^3 d'eau et extrait avec deux fois 30 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 88 mg de (5Z)-2-butyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN 1H à 400 MHz : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,16 (s, 1H) ; 7,18 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,28 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,92 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H)

Préparation B de l'exemple 13

(5Z)-2-butyl-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-butyl-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

Un mélange de 0,32 g de 2-butyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brute, de 0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde, et de 0,14 cm^3 de piperidine et 15 cm^3 d'éthanol est porté au reflux pendant quatre heures. Le solide jaune est filtré, lavé avec un peu de chlorure de méthylène puis séché sous vide pour obtenir 65 mg de (5Z)-2-butyl-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,17 (s, 1H) ; 7,20 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,92 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 2-butyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 63 mg de soude dans 2 cm^3 d'éthanol est ajoutée lentement à 0,2 g de chlorhydrate de méthyl glycinate à -10°C. Après 5 min, une solution de 0,18 g de pentanimidoate de méthyle dans 5 cm^3 de toluène est

ajoutée et le mélange est agité à l'ambiante pendant 20 min. Le pH est alors ajusté à pH 7 avec une solution d'HCl 1M. Le mélange obtenu est concentré sous vide à l'ambiante. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et le solide insoluble est filtré. L'évaporation du filtrat donne 0,32 g de 2-butyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one.

c) Le pentanimidoate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de potasse 6M (10,6 cm^3) est ajoutée lentement à une solution de 0,3 g de chlorhydrate de pentanimidoate de méthyle dans 5 cm^3 d'éther à -10°C. Le mélange est agité 10 min puis extrait à l'éther (2x20 cm^3). Les phases organiques sont lavées à l'eau (20 cm^3), séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide pour obtenir 179 mg de pentanimidoate de méthyle.

d) Le chlorhydrate de pentanimidoate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

De l'acide chlorhydrique gazeux est bullé pendant 30 min dans une solution de 5 cm^3 de butane carbonitrile dans un mélange de méthanol (2,1 cm^3) et d'éther (5 cm^3), refroidie à -10°C. On laisse remonter la température à 0°C et l'on met le mélange réactionnel au réfrigérateur pour la nuit. La solution est concentrée pour obtenir 6,9 g de chlorhydrate de pentanimidoate de méthyle sous forme d'un solide blanc.

Analyse UPLC-MS-DAD-ELSD (MS= Quattro Premier XE Waters ; électrospray +/- ; domaine de masse m/z=100-1100 ; UPLC Waters ; colonne Acquity UPLC BeH C18 1,7 µm

3mm.50mm; four UPLC=70°C, débit=0,7 ml/minute.

Eluants: A= Eau +0,1% Acide Formique B=Acétonitrile+0 ,1 % Acide Formique avec le gradient :

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

DAD longueur d'onde considérée λ=210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85 ; température de nébulisation=35°C; pression de nébulisation=3,7bars

Exemple 14

(5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 655 mg de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 6 cm^3 d'éthanol, de 340 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one

et de 0,28 cm^3 de pipéridine. Après deux heures de reflux, on obtient 700 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 6,82 (s, 1H) ; 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; de 11,6 à 12,3 (m très étalé, 2H) ; 12,6 (m étalé, 1H).

Spectre de masse : HPLC-MS-DAD-ELSD :323(+)=(M+H)(+); 321(-)=(M-H)(-) (1 atome de brome Br présent).

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

A une suspension de 3,35 g de chlorure d'aluminium dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on introduit à 0°C, 0,93 g de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15 minutes, puis on introduit goutte à goutte 1,4 cm^3 de dichloro(méthoxy)méthane. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant trois heures à 0°C, puis dilué à 0°C par addition de 5 cm^3 de méthanol. Le mélange obtenu est versé dans un mélange de 100 cm^3 d'eau-glace, puis amené à pH basique par addition de soude 5M. Les phases sont séparées, et la phase dichlorométhane est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. La phase aqueuse est réextraite avec deux fois 100 cm^3 d'acétate d'éthyle,. Les deux extraits sont combinés puis lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et rassemblés avec la phase organique dichlorométhane ci-dessus. Après

concentration sous vide on obtient 0,61 g de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme de poudre ocre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 8,44 (d, J = 2Hz, 1H) ; 8,51 (m, 2H) ; 9,92 (s, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention : 3.08 mn, LC-MS-DAD-ELSD : 223(-)=(M-H)(-) ; 225(+)=(M+H)(+) (1 Br présent).

c) La 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée comme décrit dans D.Mazéas et al : Heterocycles. 1999, 50(2); 1065-1080.

Exemple 15

(5Z)-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 160 mg de 5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 4 cm^3 d'éthanol, de 110 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,09 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et demi de reflux, on obtient 220 mg de (5Z)-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 3,87 (s, 3H) ; 6,86 (s, 1H) ; 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

; 8,50 (s, 1H) ; 11,84 (s large, 1H) ; 12,30 (s large, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 2.60 mn, LC-MS-DAD-ELSD : 273(-)=(M-H)(-); 275 (+) = (M+H)(+).

b) Le 5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé comme décrit dans D.Mazéas et al : Heterocycles. 1999, 50(2) ; 1065-1080.

Exemple 16

(5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 135 mg de 5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 3 cm^3 d'éthanol, de 70 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,06 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et demi de reflux, on obtient 180 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Point de fusion : 265-270°C

Spectre RMN ^1H à 400MHz : 6,84 (s, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; de 10,0 à 11,5 (m très étalé, 3H).

LC-MS (1) : temps de rétention 3.49 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 319(-)=(M-H)(-); 321(+)=(M+H)(+).

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

Dans un tubes micro-ondes sont introduits 500 mg de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde, 13 cm^3 de dioxane, 3,7 cm^3 d'eau, 2,9 g de carbonate de césium, 340 mg d'acide phénylboronique, 160 mg de 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène-dichloropalladium(II). Le mélange réactionnel est irradié sous micro-ondes pendant trente minutes à 140°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans 50 cm^3 d'eau. Le mélange obtenu est extrait par deux fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont —séchées sur sulfate de sodium, puis amenées à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice avec un éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle (gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle de 90/10 à 50/50 en volumes) pour donner 377 mg de 5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 7,41 (tt, J=1 et 7,4 Hz, 1H) ; 7,52 (t, J=7,4 Hz, 2H) ; 7,73(d, J=7,4 Hz, 2H) ; 8,51(s, 1H) ; 8,59 (d, J=2,3 Hz, 1H) ; 8,66 (d, J=2,3 Hz) ; 9,97 (s, 1H) ; 12,77 (sl, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 3,38 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 221 (-)=(M-H)(-); 225(+)=(M+H)(+).

Exemple 17

(5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1 mais à partir de 500 mg de 5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde brut titré à 65%, de 362 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et 106 mg de pipéridine dans 15 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé au reflux de l'éthanol pendant quatre heures sous argon, puis refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace pendant dix minutes. La suspension est filtrée et le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite pour obtenir 685 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention : 2,83 mn, 259(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^1H à 400 Hz : 2.42 (s : 3H); 6.73 (sl : 1H); 8.10 (d, J = 2Hz : 1H); 8.15 (d, J = 2Hz : 1H); 8.49 (s : 1H); 11.5-12.1 (massife : 2H); 12.26 (se, 1H).

b) Le 5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé de la façon suivante :

A une suspension de 1 g de 5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans un mélange de 10 cm^3 d'eau et 5 cm^3 d'acide acétique est ajouté 1,6 g de 1,3,5,7-tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]décane. Le mélange est porté à reflux sous argon pendant quatre heures et trente minutes, puis 30 cm^3 d'eau sont ajoutés dans le mélange à chaud et on laisse revenir à température ambiante sous agitation pendant la nuit. Le mélange est alors extrait par trois fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées avec 3 fois

50 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite pour obtenir 610 mg d'un mélange contenant 65% (par RMN) de 5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques du produit majoritaire sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention 3,79 mn, 161(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^1H à 400 Hz : 2.41 (s : 3H); 8.21 (d, J = 2Hz : 1H); 8.22 (d, J = 2Hz: 1H); 8.40 (s: 1H); 9.90 (s: 1H); 12.5-12.7 (se: 1H).

c) La 5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée de la façon suivante :

A une suspension de 7,5 g de 5-méthyl-3-[(triméthylsilyl)éthynyl]pyridin-2-amine dans 170 cm^3 de NMP sont ajoutés 7 g de tert-butanolate de potassium. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant six heures trente minutes sous argon puis autorisé à revenir à température ambiante pendant la nuit. Le mélange réactionnel est alors versé lentement dans 740 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis les insolubles sont filtrés sur célite. Le filtrat est alors extrait par trois fois 500 cm^3 d'acétate d'éthyle puis les phases organiques combinées sont lavées par de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans de l'acétate d'éthyle. La solution obtenue est lavée par de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite pour obtenir 2,6 g de 5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'un solide marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention 0,85 mn, 133(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^{1}H à 400 Hz : 2.38(s : 3H); 6.35(dd, J = 1.5, 3Hz : 1H); 7.38 (dd, J = 2.5, 3Hz : 1H), 7.73 (dl, J = 1Hz : 1H); 8.2 (d, J = 2Hz : 1H); 11.42 (se, 1H).

d) La 5-méthyl-3-[(triméthylsilyl)éthynyl]pyridin-2-amine peut être préparée de la façon suivante :

Une suspension de 1 g de 2-amino-3-bromo-5-méthylpyridine avec 204 mg de CuI et 250 mg de chlorure de lithium dans 30 cm^3 de diméthylformamide est placée sous argon et sous agitation. Sont alors successivement introduits 3,7 cm^3 de triéthylamine, 195 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) et 800 mg de triméthylsilylacétylène. Le mélange est chauffé à 48°C pendant vingt-deux heures. Le mélange réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite, puis le résidu est repris dans un mélange de 30 cm^3 d'acétate d'éthyle et de 30 cm^3 d'eau. Un insoluble brun est filtré sur célite. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec deux fois 30 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 30 cm^3 d'acétate d'éthyle puis toutes les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : n-hexane/acétate d'éthyle (gradient de 5/95 à 40/60 en volumes)], pour donner 353 mg de 5-méthyl-3-[(triméthylsilyl)éthynyl]pyridin-2-amine sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention 3,28 mn, 205(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^1H à 400 Hz : 0.20 (m : 9H); 2.10 (s : 3H); 5.90 (se : 2H); 7.40 (s : 1H); 7.85 (se : 1H).

Exemple 18

(5Z)-2-thioxo-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}imidazolidin-4-one

a) La (5Z)-2-thioxo-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}imidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 174 mg de 5-trifluorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 6 cm^3 d'éthanol, de 94 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,03 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et trente minutes de reflux, on obtient 148 mg d'un mélange contenant 80% de (5Z)-2-thioxo-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}imidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques du composé majoritaire sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention 3,28 mn ; 313(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 6,98 (s, 1H) ; 8,52 (d, J = 2 Hz, 1H) ; 8,66 (d, J = 2Hz, 1H) ; 9,07 (s, 1H); 12,00 (s large, 1H).

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

A un mélange de 820 mg de 5-trifluorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 6 cm^3 d'eau et 3 cm^3 d'acide acétique, est introduit 926 mg de 1,3,5,7-

tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]décane. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant deux heures et trente minutes. 6 cm^3 d'eau sont alors ajoutés au mélange à chaud. Après retour à une température voisine de 25°C, le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (40 cm^3). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (élution avec un gradient 20-100% acétate d'éthyl dans l'heptane) pour obtenir 123 mg de 5-trifluorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention 3,14 mn ; 215(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H) ; 13,17 (s large, 1H).

c) La 5-trifluorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 3,4 g de 5-trifluorométhyl-3-[(triméthylsilyl)éthynyl]pyridin-2-amine et de 2,96 g de ter-butylate de potassium dans 55 cm^3 de N-méthylpyrrolidinone est chauffée à 90°C pendant trois heures. Le mélange est refroidi à température ambiante puis versé lentement sur 250 cm^3 d'eau saturée en chlorure d'ammonium. Le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle, filtré et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2x100 cm^3). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous

vide. Le résidu est repris lentement à l'eau et la suspension résultante est filtée. Le solide est séché sous vide pour obtenir 1,58 g de 5-trifluorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme d'une poudre marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention 3,55 mn ; 187(+)= (M+H)(+).

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 6,63 (dd, J = 1,7 et 3,5 Hz, 1H) ; 7,69 (dd, J = 2,2 et 3,5 Hz, 1H) ; 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H) ; 8,55 (d, J= 2,2 Hz, 1H) ; 12,16 (s large, 1H).

d) La 5-trifluorométhyl-3-[(triméthylsilyl)éthynyl]pyridin-2-amine peut être préparée de la manière suivante :

Un mélange de 6,68 g de 2-amino-3-iodo-5-trifluorométhyl- pyridine, 11,7 g de chlorure de lithium, 0,88 g d'iodure de cuivre, 11,7 g de triéthylamine, 0,85 g de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II) et de 3,4 g de triméthylsilylacétylène dans 160 cm^3 de diméthylformamide est chauffé à 48°C pendant vingt-trois heures. Le mélange est refroidi à l'ambiante puis concentré sous vide. Le résidu est repris par 200 cm^3 d'eau et 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les insolubles sont filtrés et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice [éluant : acétate d'éthyle /heptane (gradient de 0/100 à 30/70 en volumes)], pour obtenir 3,42 g de 5-trifluorométhyl-3-[(triméthylsilyl)éthynyl]pyridin-2-amine sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention : 4,94 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 259(+)= (M+H)(+).

e) La 2-amino-3-iodo-5-trifluorométhyl-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

Un mélange de 4,0 g de 2-amino-5-trifluorométhyl-pyridine et de 6,2 g de N-iodo succinimide dans 110 cm^3 d'acide acétique est chauffé à 70°C pendant trois heures, puis refroidit à l'ambiante et concentré sous vide. Le résidu est repris lentement avec 60 cm^3 d'eau saturée en bicarbonate de sodium, puis 60 cm^3 d'eau. Le solide qui précipite est filtré puis séché sous vide pour obtenir 6,68 g de 2-amino-3-iodo-5-trifluorométhyl-pyridine sous forme de solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC-MS : temps de rétention : 3,72 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 289(+)=(M+H)(+).

Exemple 19

(5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparé comme dans l'exemple 1, mais à partir de 265 mg de 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde, 13 cm^3 d'éthanol, de 190 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,16 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et demi de reflux, on obtient 327 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-

thioxoimidazolidin-4-one sous forme de poudre orangée dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN ^1H à 400MHz : 6,81 (s, 1H) ; 8,30 (m, 2H) ; 8,60 (s, 1H) ; 11,93 (s large, 1H) ; 12,57 (s large, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 2.91 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 261 (-)=(M-H)(-); 263(+)=(M+H)(+).

b) Le 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3- b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé comme dans l'exemple 2 mais à partir de 545 mg de 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, dans un mélange de 3,4 cm^3 d'eau et de 1,6 cm^3 d'acide acétique, et 545 mg de 1,3,5,7,-tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]-décane. On obtient 265 mg de 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 8,15 (dd, J = 3 et 9 Hz, 1H) ; 8,36 (dd, 1,8 et 3 Hz, 1H) ; 8,53 (s, 1H) ; 9,90 (s, 1H) ; 12,79 (s large, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention : 2.59 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 163 (-)=(M-H)(-); 165(+)=(M+H)(+).

c) La 5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée comme décrit dans WO2005/103050.

Exemple 20

3-[(Z)-(5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidène)méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile

a) Le 3-[(Z)-(5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidène)méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile peut être préparé comme dans l'exemple 1, mais à partir de 173 mg de 3-formyl-1H-pyrrolo[2,3]pyridine-5-carbonitrile, dans 7,4 cm^3 d'éthanol, de 122 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one, et de 0,05 cm^3 de piperidine. Après trois heures de reflux, on obtient 200 mg de 3-[5-oxo-2thioxo-imidazolidin-(4Z)-ylidenméthyl]-1H-pyrrolo{[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile sous forme de poudre orangée, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC-MS (1) : temps de rétention 2,86 ; LC-MS-DAD-ELSD : 270(+)=(M+H)(+).

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 6,84 (s, 1H) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 8,99 (s, 1H) ; 12,17 (s large, 1H).

b) Le 3-formyl-1H-pyrrolo[2,3]pyridine-5-carbonitrile peut être préparé comme l'exemple 2, mais à partir de 860 mg de 1H-pyrrolo[2,3]pyridine-5-carbonitrile dans un mélange de 15 cm^3 d'eau et de 4,8 cm^3 d'acide acétique, et de 1,26 g de tétraazatricyclo[3.3.1.1~3,7~]décane. On obtient 275 mg de 3-formyl-1H-pyrrolo[2,3]pyridine-5-carbonitrile sous forme de poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 8,66 (s, 1H) ; 8,77 (m, 2H) ; 9,98 (s, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 2.39 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 170(-)=(M-H)(-); 172(+)=(M+H)(+).

c) Le 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile peut être préparé comme décrit dans WO2004/078756.

Exemple 21

(5Z)-5-[(5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 63 mg de 5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 2 cm^3 d'éthanol, de 32 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,03 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et demi de reflux, on obtient 70 mg de (5Z)-5-[(5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 6,71 (s, 1H) ; 6,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H) ; 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H) ; 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,06 (s, 1H) ; 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,47 (s, 1H) ; 11,70 (s large, 3H) ; 12,29 (s large, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 3.55 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 334 (-)=(M-H)(-); 336(+)=(M+H)(+).

b) La 5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparée comme dans l'exemple 14 mais à partir de 1,6 g de chlorure d'aluminium en suspension dans 25 cm^3 de dichlorométhane, de 0,5 g de N-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine, et de 1,1 cm^3 de dichloro(méthoxy)méthane. Après une heure trente minutes de réaction et hydrolyse du mélange réactionnel, on obtient 180 mg d'un produit brut que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne de silice avec l'éluant

dichlorométhane/acétate d'éthyle (gradient de 80/20 à 50/50 en volumes). On obtient 70 mg de 5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme de poudre ocre dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 6,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H) ; 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ; 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 8,17 (m, 3H) ; 8,36 (s, 1H) ; 9,86 (s, 1H), 12,56 (s large, 1H).

LC-MS-DAD-ELSD : 236(-)=(M-H)(-) ;237(+)=(M+H)(+).

c) La 5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée comme dans l'exemple 5, mais à partir de 1,34 g de 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-N-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine dans 30 cm^3 de méthanol, et de 4,15 g de potasse, pendant trois heures à température ambiante. Après traitement du mélange réactionnel, on obtient 0,63 g de 5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, sous forme de poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 6,35 (d, J = 3,5Hz, 1H) ; 6,69 (t, J = 7,5Hz, 1H) ; 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,40 (s large, 1H) ; 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) ; 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,45 (s large, 1H).

LC/MS temps de rétention 3.22 mn ; LC-MS-DAD-ELSD208(-)=(M-H)(-); 210(+) =(M+H)(+).

d) La 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-N-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine peut être préparée de la manière suivante :

Dans un réacteur pour four micro-ondes, sont introduits 750 mg de 5-bromo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 19 cm^3 de toluène, 54 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène, 970 mg de carbonate de césium, 280 mg d'aniline et 40 mg de tri(dibenzylideneacétone)dipalladium(0). Le réacteur est mis sous irradiation dans un four à micro-ondes, pendant quarante cinq minutes à 150°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré, puis amené à sec sous vide au rotavapor. Le résidu marron est combiné avec deux autres résidus obtenus de façon similaire puis purifié par flash chromatographie sur colonne de silice avec l'éluant dichlorométhane pour donner 1,34 g de 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-N-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC/MS temps de rétention 4,58 mn ; LC-MS-DAD-ELSD ; 364(+)=(M+H)(+).

e) La 5-bromo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A 41 cm^3 de toluène sont ajoutés, 1,63 g de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3- b]pyridine , 30 mg de tetrabutyl ammonium hydrogénosulfate, 1,81 g de chlorure de tosyle et 4,3 g de soude en pastille en solution dans 40 cm^3 d'eau. Après

quatre heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 50 cm^3 d'eau. Le mélange obtenu est extrait avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis amenée à sec sous vide au rotavapor. On obtient 2,4 g de 5-bromo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC/MS temps de rétention 4,70 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 353(+)=(M+H)(+) (1 atome de brome Br présent).

Exemple 22

(5Z)-5-[(5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 140 mg de 5-morpholin-4yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 4,5 cm^3 d'éthanol, de 75 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,03 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et demi de reflux, on obtient 160 mg de (5Z)-5-[(5-morpholin-4yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC-MS (1) : temps de rétention 2,68 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 328(-)=(M-H)(-); 230(+)=(M+H)(+).

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 3,16 (m, 4H) ; 3,78 (m, 4H) ; 6,88 (s, 1H) ; 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H) ; 8,15 (d,

J = 2,3 Hz, 1H) ; 8,48 (s, 1H) ; 11,78 (s large, 1H) ; 12,09 (s large, 1H) ; 12,23 (s large, 1H).

b) La 5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparée comme dans l'exemple 14 mais à partir de 2 g de chlorure d'aluminium en suspension dans 50 cm^3 de dichlorométhane, de 0,59 g de 5-morpholin-4yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine et de 0,8 cm^3 de dichloro(méthoxy)méthane. Après une heure trente minutes de réaction et hydrolyse du mélange réactionnel, on obtient 140 mg de 5-morpholin-4yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC/MS temps de rétention 2,35 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 230(-)=(M-H)(-); 232 (+)=(M+H)(+).

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 3,12 (m, 4H) ; 3,78 (m, 4H) ; 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H) ; 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 9,87 (s, 1H) ; 12,48 (s large, 1H).

c) La 5-morpholin-4yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparée comme l'exemple 5, mais à partir de 1,18 g de 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine dans 33 cm^3 de méthanol et de 3,7 g de potasse en pastille. Après traitement du mélange réactionnel, on obtient 0,59 g de 5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, sous forme de poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 3,05 (m, 4H) ; 3,77 (m, 4H) ; 6,32 (dd, J = 2 et 3,2 Hz, 1H) ; 7,36 (dd, J = 2 et 3,2 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H) ; 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H) ; 11,35 (s large, 1H).

LC/MS temps de rétention 1.27 mn; LC-MS-DAD-ELSD : 204(+)=(M+H)(+).

d) La 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine peut être préparé comme dans l'exemple 21 mais à partir de 62 cm^3 de toluène, de 2,6 g de 5-bromo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, de 3,35 g de carbonate de césium, de 170 mg de 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène, de 0,9 g de morpholine et de 130 mg de tri(dibenzylideneacétone)dipalladium(0). Le réacteur est mis sous irradiation dans un four à micro-ondes, pendant une heure à 150°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré, amené à sec sous vide au rotavapor. Le résidu marron obtenu est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice avec l'éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle (gradient de 100 à 90/10 en volume) pour donner 1,18 g de 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine sous forme de poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC/MS temps de rétention 3,96 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+).

Exemple 23

(5Z)-5-[(5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 55 mg 5-benzyl-4yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde

dans 1,8 cm^3 d'éthanol, de 27 mg de 2-thioxoimidazolidin-4-one et de 0,023 cm^3 de pipéridine. Après deux heures et demi de reflux, on obtient 60 mg de (5Z)-5-[(5-morpholin-4yl -1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 4,06 (s, 2H) ; 6,69 (s, 1H) ; 7,17 (t, J = 6,9 Hz, 1H) ; 7,29 (m, 4H) ; 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ; 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 11,35 (s large, 1H) ; 12,26 (s large, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 3,66 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 333(-)=(M-H)(-); 335(+)=(M+H)(+).

b) Le 5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde peut être préparé comme dans l'exemple 16, mais à partir de 260 mg de 5-bromo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 3-carbaldéhyde, dans 4,7 cm^3 de tétrahydrofurane et 2,5 cm^3 d'eau, de 680 mg de carbonate de césium et de 55 mg de ~~de~~ 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocènedichloropalladium(II). Après quarante cinq minutes d'irradiation à 150°C, le mélange réactionnel est versé dans un mélange eau/acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et la phase aqueuse est réextraite avec 2 fois 50 cm^3 d'un mélange dichlorométhane/méthanol 90/10 en volume. La phase dichlorométane est séchée sur sulfate de sodium puis combinée avec les phases organiques précédentes avant concentration sous vide au rotavapor. Le résidu marron est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice avec un éluant

dichlorométhane/acétate d'éthyle (gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle de 90/10 à 50/50 en volumes) pour donner 55 mg de 5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme de poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 4,09 (s, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,28 (m, 4H) ; 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H) ; 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 9,87 (s, 1H) ; 12,61 (s large, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 3,61 mn ; LC-MS-DAD-ELSD : 235 (-)=(M-H)(-); 237(+)=(M+H)(+).

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

A 10 cm^3 de tetrahydrofurane anhydre, sont ajoutés à 0°C 1 g de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde, puis 0,27 g d'hydrure de sodium. Le mélange réactionnel est maintenu quinze minutes sous agitation à 0°C avant ajout de 1,87 g de chlorure de tosyle en solution dans 1,7 cm^3 de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est laissé pendant deux heures sous agitation revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans sur 100 cm^3 d'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait avec deux fois 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis amenées à sec sous vide au rotavapor. On obtient 1,32 g de 5-bromo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

LC-MS-DAD-ELSD : 381(+)=(M+H)(+) (1 atome de brome Br présent).

Exemple 24

(5E/Z)-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-thioxoimidazolidin-4-one

La (5E/Z)-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-thioxoimidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 75 mg de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 3,5 cm^3 d'éthanol, de 98 mg de 2-thioxoimidazolidin-3-phényl-4-one (SIGMA) et de 0,02 cm^3 de pipéridine. Après cinq heures de reflux, on obtient 151 mg d'un mélange ~~de~~ 50/50 de (5Z/E)-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 7,01 (s, 0,5H) ; 7,11 (s, 0,5H) ; 7,21 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 0,5H) ; 7,28 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 0,5H) ; 7,39 (m, 2H) ; de 7,42 à 7,58 (m, 3H) ; 8,13 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 0,5H) ; 8,33 (m, 1,5H) ; 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H) ; 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H) ; de 12,2 à 12,6 (m, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 321(+)=(M+H)(+); 319(-)=(M-H)(-) (mélange d'isomères 50/50).

Exemple 25

(5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 278 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 992 mg d'azépane. Après une heure à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 92 mg de (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 310-320°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,53 (m, 4H) ; 1,78 (m large, 4H) ; 3,63 (m étalé, 4H) ; 6,58 (s, 1H) ; 8,13 (s, 1H) ; 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 9,21 (s large, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 344(+)=(M+H)(+); 342(-)=(M-H)(-).

Exemple 26

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(4-phénylpipérazin-1-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(4-phénylpipérazin-1-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 167 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 2 cm^3 d'éthanol et de 973 mg de 4-phénylpipérazine. Après une heure à une

température de 160°C sous irradiation micro-ondes ~~(2) et~~ puis filtration du solide, on obtient 182 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(4-phénylpipérazin-1-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 340-350°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 3,29 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 6,70 (s, 1H) ; 6,82 (J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 8,28 (s, 1H) ; 8,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 11,2 (s large, 1H) ; 12,2 (s large, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 407(+)/...=(M+H)(+)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 27

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pyrrolidin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pyrrolidin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 223 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 569 mg de pyrrolidine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 186 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-

yl)méthylidène]-2-pyrrolidin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 350-360°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,94 (m, 4H) ; 3,52 (m large, 4H) ; 6,59 (s, 1H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 9,15 (m étalé, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 316(+)/...=(M+H)(+)/...; 314(-)/...=(M-H)(-)/...

Exemple 28

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-morpholin-4-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-morpholin-4-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 139 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 436 mg de morpholine. Après deux heures à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 92 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-morpholin-4-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 3,59 (m, 4H) ; 3,70 (m, 4H) ; 6,70 (s, 1H) ; 8,22 (m, 2H) ; 8,94 (m étalé, 1H) ; 11,15 (m étalé, 1H) ; 12,2 (m étalé, 1H).

Exemple 29

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7 mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 4 cm^3 d'éthanol et de 525 mg de 2-méthylpropylamine. Après quarante-cinq minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 89 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 325-330°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,93 (m, 1H) ; 3,19 (t, J = 6 Hz, 2H) ; 6,57 (s, 1H) ; 7,21 (s large 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,21 (s large, 1H) ; 9,25 (m étalé, 1H) ; 10,4 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 318(+)/...=(M+H)(+)/... ; 316(-)/...=(M-H)(-)/... (1 Cl présent).

Exemple 30

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 195 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 596 mg de pipéridine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 152 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 315-320°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 1,51 à 1,70 (m, 6H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,61 (s, 1H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 9,01 (m étalé, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 12,1 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 330(+)/...=(M+H)(+)/...; 328(-)/...=(M-H)(-)/... (1 Cl présent).

Exemple 31

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 63 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 1 cm^3 d'éthanol et de 187 mg de N-méthyl-(2-méthyl)propylamine. Après quinze minutes à une température de 160°C, trente minutes à 170°C, et une heure trente minutes à 180°C sous irradiation micro-ondes~~(2)~~, le mélange est concentré sous vide. Le résidu est repris avec du chlorure de méthylène et le solide est filtré pour obtenir 30 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 2,04 (m, 1H) ; 3,09 (s, 3H) ; 3,30 (m masqué, 2H) ; 6,59 (s, 1H) ; 8,13 (s large, 1H) ; 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,20 (m étalé, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 332(+)/...=(M+H)(+)/...; 330(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 32

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(diméthylamino)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(diméthylamino)-3,5-dihydro-4H-

imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 279 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 1,5 cm^3 d'éthanol et de 2 cm^3 de solution de diméthylamine à 33% dans l'éthanol. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 220 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(diméthylamino)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 350°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 3,10 (s, 6H) ; 6,60 (s, 1H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,09 (m étalé, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 290(+)/...=(M+H)(+)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 33

(5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 860 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 14), de 8 cm^3 d'éthanol et de 1,89 g de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente

minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 500 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,30 (m, 2H) ; 0,49 (m, 2H) ; 1,17 (m, 1H) ; 3,38 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,59 (s, 1H) ; 7,23 (m large, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,32 (m large, 1H) ; 10,4 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 360(+)=(M+H)(+); 358(-)=(M-H)(-) (1 atome de brome Br présent).

Exemple 34

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 15), de 3 cm^3 d'éthanol et de 519 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après quarante minutes à une température de 130°C et dix minutes à 140°C sous irradiation micro-ondes, le mélange est concentré sous vide. Le résidu est purifié par LC-MS préparative [Colonne Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; avec eau tamponnée à 10 mM d'hydrogénocarbonate d'ammonium ajustée à pH 9 avec

de l'ammoniaque / Acétonitrile avec gradient 70/30 à 0/100 en 8 min], pour obtenir 58 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'un lyophilisat jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 280-286°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,28 (m, 2H) ; 0,48 (m, 2H) ; 1,13 (m, 1H) ; de 3,15 à 3,40 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 6,62 (s, 1H) ; 7,14 (m, 1H) ; 7,98 (m, 1H) ; 8,11 (m, 1H) ; 8,40 (m, 1H) ; 10,35 (m étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 312(+)=(M+H)(+); 310(-)=(M-H)(-).

Exemple 35

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 250 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 19), de 4 cm^3 d'éthanol et de 678 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 73 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-

imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 312°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,29 (m, 2H) ; 0,48 (m, 2H) ; 1,13 (m, 1H) ; 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 6,59 (s, 1H) ; 7,27 (m étalé, 1H) ; 8,22 (m, 2H) ; 8,76 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 10,45 (m étalé, 1H) ; 12,05 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 300(+)=(M+H)(+).

Exemple 36

(5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 60 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 19), de 0,6 cm^3 d'éthanol et de 227 mg d'azépane. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 22 mg de (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 299°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 1,44 à 1,87 (m, 8H) ; 3,62 (m étalé, 4H) ; 6,59 (s, 1H) ; 8,21 (s large, 2H) ; 8,77 (m étalé, 1H) ; 11,0 (m très étalé, 1H) ; 12,05 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 328(+)=(M+H)(+).

Exemple 37

3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile

La 3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg de 3-[(Z)-(5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidène)méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile (exemple 20), de 2 cm^3 d'éthanol et de 528 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente minutes à une température de 140°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 58 mg de 3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 335°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,30 (m, 2H) ; 0,49 (m, 2H) ; 1,13 (m, 1H) ; de 3,15 à 3,40 (m masqué, 2H) ; 6,60 (s, 1H) ; 7,40 (s large, 1H) ; 8,25 (s large, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 9,53 (s large, 1H) ; 10,7 (m étalé, 1H) ; 12,2 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 307(+)=(M+H)(+); 305(-)=(M-H)(-).

Exemple 38

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 140 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 16), de 3 cm^3 d'éthanol et de 311 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après quarante-cinq minutes à une température de 140°C et trente minutes à 150°C sous irradiation micro-ondes~~(2)~~, le solide est filtré puis purifié par LC-MS préparative [Colonne Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; avec eau tamponnée à 10 mM d'hydrogénocarbonate d'ammonium ajustée à pH 9 avec de l'ammoniaque / Acétonitrile avec gradient 70/30 à 0/100 en 8 min], pour obtenir 11 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,22 (m, 2H) ; 0,43 (m, 2H) ; 1,11 (m, 1H) ; 3,26 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,70 (s, 1H) ; 7,15 (m large, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,77 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,17 (s large, 1H) ; 8,53 (s large, 1H) ; 9,17 (m étalé, 1H) ; 10,4 (m étalé, 1H) ; 12,0 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

Exemple 39

(5Z)-2-morpholin-4-yl-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-morpholin-4-yl-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 16), de 2 cm^3 d'éthanol et de 544 mg de morpholine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 160 mg de (5Z)-2-morpholin-4-yl-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 361°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 3,50 à 3,75 (m, 8H) ; 6,80 (s, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,12 (s large, 1H) ; 11,15 (m étalé, 1H) ; 12,1 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 374(+)=(M+H)(+); 372(-)=(M-H)(-).

Exemple 40

(5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 16), de 2 cm^3 d'éthanol et de 531 mg de pipéridine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 137 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 307°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 1,50 à 1,69 (m, 6H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,71 (s, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,20 (s large, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 12,05 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 372(+)=(M+H)(+); 370(-)=(M-H)(-).

Exemple 41

(5Z)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-

imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 16), de 2 cm^3 d'éthanol et de 625 mg de 4-méthylpipérazine. Après quarante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 140 mg de (5Z)-2-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 304°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,23 (s, 3H) ; 2,40 (m, 4H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,78 (s, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,15 (s large, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,1 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 387(+)=(M+H)(+); 385(-)=(M-H)(-).

Exemple 42

(5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 16), de 2 cm^3 d'éthanol et de 619 mg d'azépane. Après quarante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 90 mg

de (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 302°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : De 1,47 à 1,78 (m, 8H) ; de 3,53 à 3,78 (m étalé, 4H) ; 6,69 (s, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,14 (s, 1H) ; 8,53 (s large, 1H) ; 9,18 (s large, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 12,0 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 386(+)=(M+H)(+); 384(-)=(M-H)(-).

Exemple 43

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 17), de 4 cm^3 d'éthanol et de 661 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente-cinq minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 61 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 319-320°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,29 (m, 2H) ; 0,48 (m, 2H) ; 1,16 (m, 1H) ; 2,40 (s, 3H) ; 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,59 (s, 1H) ; 7,19 (m étalé, 1H) ; 8,09 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 10,25 (m étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 296(+)=(M+H)(+); 294(-)=(M-H)(-).

Exemple 44

(5Z)-2-[(2-méthylpropyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(2-méthylpropyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 17), de 4 cm^3 d'éthanol et de 680 mg de 2-méthylpropylamine. Après trente-cinq minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 95 mg de (5Z)-2-[(2-méthylpropyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 338-339°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 1,94 (m, 1H) ; 2,40 (s, 3H) ; 3,19 (t large, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,58 (s, 1H) ; 7,15 (m étalé, 1H) ; 8,09

(s, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,51 (s large, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 11,75 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 298(+)=(M+H)(+); 296(-)=(M-H)(-).

Exemple 45

(5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 17), de 4 cm^3 d'éthanol et de 791 mg de pipéridine. Après quarante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 138 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 320-321°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 1,53 à 1,69 (m, 6H) ; 2,39 (s, 3H) ; 3,58 (m, 4H) ; 6,61 (s, 1H) ; 8,09 (s, 1H) ; 8,14 (s large, 1H) ; 8,39 (m étalé, 1H) ; 11,0 (m très étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 310(+)=(M+H)(+); 308(-)=(M-H)(-).

Exemple 46

(5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(4-phénylpipérazin-1-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(4-phénylpipérazin-1-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 17), de 4 cm^3 d'éthanol et de 1,51 g de 4-phénylpipérazine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes, le solide est filtré puis repris dans 50 cm^3 d'éthanol, filtré et séché sous vide pour obtenir 166 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(4-phénylpipérazin-1-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 331-332°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,41 (s, 3H) ; 3,27 (m, 4H) ; 3,73 (m, 4H) ; 6,69 (s, 1H) ; 6,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 11,15 (m très étalé, 1H) ; 11,9 (s, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 387(+)=(M+H)(+); 385(-)=(M-H)(-).

Exemple 47

(5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7 mais à partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 17), de 4 cm^3 d'éthanol et de 922 mg d'azépane. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 34 mg de (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 324-326°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,54 (m, 4H) ; 1,76 (s large, 4H) ; 2,39 (s, 3H) ; 3,62 (s large, 4H) ; 6,57 (s, 1H) ; 8,10 (m, 2H) ; 8,51 (s large, 1H) ; 10,72 (s large, 1H) ; 11,77 (s large, 1H).

Exemple 48

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 70 mg de (5Z)-2-thioxo-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}imidazolidin-4-one (exemple 18), de 3 cm^3 d'éthanol et de 159 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente minutes à une

température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 32 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 350°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,27 (m, 2H) ; 0,48 (m, 2H) ; 1,13 (m, 1H) ; 3,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,62 (s, 1H) ; 7,33 (m étalé, 1H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,57 (s large, 1H) ; 9,71 (m étalé, 1H) ; 10,6 (m étalé, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 350(+)=(M+H)(+).

Exemple 49

(5Z)-2-azépan-1-yl-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-azépan-1-yl-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 70 mg de (5Z)-2-thioxo-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}imidazolidin-4-one (exemple 18), de 3 cm^3 d'éthanol et de 222 mg d'azépane. Après cinquante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 22 mg de (5Z)-2-azépan-1-yl-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 340°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 1,53 (m, 4H) ; 1,74 (m large, 4H) ; de 3,40 à 3,90 (m étalé, 4H) ; 6,61 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,56 (s large, 1H) ; 9,77 (m étalé, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 378(+)=(M+H)(+); 376(-)=(M-H)(-).

Exemple 50

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(phénylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(phénylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 70 mg de (5Z)-5-[(5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 21), de 1 cm^3 d'éthanol et de 148 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes le solide jaune précipité dans le mélange réactionnel est filtré pour obtenir 18 mg de (5Z)-5-[(5-phénylamino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,16 (m, 2H) ; 0,39 (m, 2H) ; 1,01 (m, 1H) ; 3,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,54 (s, 1H) ; 6,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,93 (d, J = 7,5 Hz,

2H) ; 7,03 (m étalé, 1H) ; 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 10,3 (m étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H).

LC-MS (1) : temps de rétention 3.55 mn ; HPLC-MS-DAD-ELSD : 371(+)=(M+H)(+); 373(-)=(M-H)(-).

Exemple 51

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 160 mg de (5Z)-5-[(5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 22), 2 cm^3 d'éthanol et de 345 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après une heure à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes le solide jaune précipité dans le mélange réactionnel est filtré pour obtenir 100 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-morpholin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune ont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Point de fusion : 331°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,29 (m, 2H) ; 0,48 (m, 2H) ; 1,12 (m, 1H) ; 3,13 (m, 4H) ; 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 3,79 (m, 4H) ; 6,61 (s 1H) ; 7,11 (m large, 1H) ; 8,08 (m, 2H) ; 8,38 (s large, 1H) ; 10,3 (m étalé, 1H) ; 11,7 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 367=(M+H)(+); 365(-)=(M-H)(-).

Exemple 52

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-thiophén-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-thiophén-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

Dans un réacteur pour four micro-ondes, sont introduits 150 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (exemple 33), 4,8 cm^3 de dioxane, 1,2 cm^3 d'eau, ~~de~~ 80 mg d' acide thiophène-3-boronique, 540 mg de carbonate de césium et 15 mg de 1,1'-bis(diphénylphosphino)-ferrocènedichloropalladium(II). Le réacteur est scellé et mis sous irradiation pendant 2 fois trente minutes à 145°C. Après rajout de 80 mg d' acide thiophène-3-boronique et 14 mg de catalyseur, le mélange réactionnel est à nouveau irradié pendant 30 minutes à 150°C. Le mélange réactionnel est concentré sous vide, repris par 20 cm^3 d'eau et 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. On filtre 85 mg d'un insoluble. Le filtrat est décanté et réextrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont sèchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous vide pour donner 92 mg d'un solide marron. Les deux résidus solides isolés contenant le produit attendu sont rassemblés et purifiés par LC-MS préparative [Colonne Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; avec eau tamponnée à 10 mM d'hydrogénocarbonate d'ammonium

ajustée à pH 9 avec de l'ammoniaque / Acétonitrile avec gradient 70/30 à 0/100 en 8 min] pour obtenir 25 mg de (5Z)- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-thiophén-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de poudre marron dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN ^{1}H à 400MHz : 0,29 (m, 2H) ; 0,49 (m, 2H) ; 1,16 (m, 1H) ; 3,27 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,71 (s, 1H) ; 7,19 (m large, 1H) ; 7,69 (m, 2H) ; 7,91 (s large, 1H) ; 8,19 (s large, 1H) ; 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,07 (s large, 1H) ; 10,4 (m étalé, 1H) ; 11,95 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

Exemple 53

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(4-pipérazin-1-ylphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(4-pipérazin-1-ylphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

140 mg de 4-(4-{3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}phényl)pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 3 cm^3 d'une solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxane ~~est~~ sont agités à l'ambiante pendant deux heures. ~~et le~~ Le précipité formé est filtré ~~et~~ puis purifié sur 5 g de colonne SCX avec une élution avec du méthanol puis une

solution 2M d'ammoniac dans le méthanol, pour obtenir 22 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(4-pipérazin-1-ylphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,25 (m, 2H) ; 0,45 (m, 2H) ; 1,12 (m, 1H) ; 2,91 (m, 4H) ; 3,13 (m, 4H) ; de 3,20 à 3,40 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,69 (s, 1H) ; 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,15 (m étalé, 1H) ; 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,13 (s, 1H) ; 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,05 (s large, 1H) ; 10,35 (m étalé, 1H) ; 11,95 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 442(+)=(M+H)(+).

b) Le 4-(4-{3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}phényl)pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé comme dans l'exemple 52, mais à partir de 80 mg (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one (exemple 33) dans 2,4 cm^3 de dioxane et 0,8 cm^3 d'eau, ~~et~~ de 100 mg d'acide (4-{4-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]pipérazin-1-yl}phényl)boronique, 280 mg de carbonate de cesium et de 15 mg de de 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocènedichloropalladium(II) . On obtient 110 mg de 4-(4-{3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}phényl)pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

sous forme de poudre dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

Spectre RMN de ^1H à 400MHz : 0,25 (s large, 2H) ; 0,44 (s large, 2H) ; 1,12 (s large, 1H) ; 1,45 (s, 9H) ; 3,17 (m, 4H) ; 3,27 (partiellement masque, 2H) ; 3,49 (m, 4H) ; 6,68 (s, 1H) ; 7,06 (d large , J = 7,8 Hz, 2H) ; 7,17 (s large, 1H) ; 7,64 (d large, J = 7,8 Hz, 2H) ; 8,14 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 9,05 (s large, 1H) ; 10,40 (s large, 1H) ; 11,94 (s large, 1H).

Rf : 0.24 (éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle 90/10).

LC-MS-DAD-ELSD : 540 (-)=(M-H)(-) ;542(+)=(M+H)(+).

Exemple 54

(5Z)-5-[(5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 60 mg de (5Z)-5-[(5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 23), de 1 cm^3 d'éthanol et de 13 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 31 mg de (5Z)-5-[(5-benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 315-318°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,28 (m, 2H) ; 0,47 (m, 2H) ; 1,14 (m, 1H) ; 3,21 (m, 2H) ; 4,03 (s, 2H) ; 6,56 (s, 1H) ; de 7,11 à 7,33 (m, 5H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,58 (s, 1H) ; 10,1 (m étalé, 1H) ; 11,85 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 372(+)=(M+H)(+); 370(-)=(M-H)(-).

Exemple 55

(5Z)-2-amino-3-[3-(diméthylamino)propyl]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-amino-3-[3-(diméthylamino)propyl]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 351 mg de (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 1), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 1,47 g de 3-diméthylamino-propylamine. Après trente minutes à une température de 150°C sous irradiation micro-ondes~~(2),~~ puis concentration sous vide et reprise du residu dans le chlorure de méthylène, la filtration du solide donne 8 mg de (5Z)-2-amino-3-[3-(diméthylamino)propyl]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,67 (m, 2H) ; 2,12 (s, 6H) ; 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 6,71 (s, 1H) ; 7,11 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ;

7,33 (s large, 2H) ; 8,24 (m, 2H) ; 8,59 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 12,0 (s large, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 313(+)=(M+H)(+); 311(-)=(M-H)(-).

Exemple 56

(5Z)-2-amino-3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-amino-3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 310 mg de (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 1), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 310 mg de 3-morpholinopropylamine. Après cinquante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes ~~(2) et~~ puis filtration du solide, on obtient 86 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,67 (m, 2H) ; 2.2-2.4 (m, 6H) ; 3,6 (m, 6H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,15 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (s large, 2H) ; 8,25 (m, 2H) ; 8,6 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 12,0 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 355(+)=(M+H)(+).

Exemple 57

(5Z)-2-amino-3-(3-éthoxypropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-amino-3-(3-éthoxypropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 350 mg de (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 1), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 350 mg de 3-éthoxypropylamine. Après cinquante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 28 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-éthoxypropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1.12 (t, J = 7 Hz, 3H) ; 1,67 (m, 2H) ; 3.3-3.5 (m, 4H) ; 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H) ; 6,72 (s, 1H) ; 7,15 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,25 (s large, 2H) ; 8,25 (s large, 2H) ; 8,6 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 12,0 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 314(+)=(M+H)(+); 312(-)=(M-H)(-).

Exemple 58

(5Z)-2-amino-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-amino-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 366 mg de (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

(exemple 1), de 2,5 cm^3 d'éthanol et de 1,92 g de 3-(1-pyrrolidyl)propylamine. Après cinquante minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 58 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,69 (m, 6H) ; 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,42 (m, 4H) ; 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,71 (s, 1H) ; 7,11 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,40 (s large, 2H) ; 8,23 (m, 2H) ; 8,59 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,0 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 339(+)=(M+H)(+); 337(-)=(M-H)(-).

Exemple 59

(5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 128 mg de (5Z/E)-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 24), de 3,5 cm^3 d'éthanol et de 284 mg de 1-cyclopropylméthanamine. Après trente minutes à une température de 160°C sous irradiation micro-ondes et purification par LC-MS préparative [Colonne Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; avec eau tamponnée à 10 mM d'hydrogénocarbonate d'ammonium

ajustée à pH 9 avec de l'ammoniaque / Acétonitrile avec gradient 70/30 à 0/100 en 8 min], on obtient 34 mg de (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-phényl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de lyophilisat jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,31 (m, 2H) ; 0,47 (m, 2H) ; 1,23 (m, 1H) ; 3,30 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,84 (s, 1H) ; 7,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,13 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,27 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,67 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,0 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

Exemple 60

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

A un mélange de 200 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3) et de 122 mg d'iodure de méthyle dans 7 cm^3 de méthanol à 0°C est ajouté lentement 0,86 cm^3 d'une solution molaire de soude. Le mélange est ensuite agité à l'ambiante pendant deux heures. Le solide formé est filtré puis séché sous

vide pour obtenir 175 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : >410°C

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 2,71 (s, 3H) ; 7,03 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 9,31 (s large, 1H) ; de 11,4 à 12,7 (m très étalé, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 293(+)/...=(M+H)(+)/...; 291(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 61

(5Z)-2-(benzylsulfanyl)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-(benzylsulfanyl)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 60, mais à partir de 400 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 270 mg de bromure de benzyle, de 14 cm^3 de méthanol à 0°C et de 1,8 cm^3 d'une solution molaire de soude. Après deux heures à l'ambiante, le solide formé est filtré pour obtenir 452 mg de (5Z)-2-(benzylsulfanyl)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 313-315°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 4,63 (s, 2H) ; 7,10 (s, 1H) ; de 7,23 à 7,40 (m, 3H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 9,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; de 11,6 à 12,7 (m très étalé, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 369(+)/...=(M+H)(+)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 62

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(propylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(propylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être comme dans l'exemple 60, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 146 mg d'iodo-1-propane, de 7 cm^3 de méthanol à 0°C et de 0,86 cm^3 d'une solution molaire de soude. Après agitation à l'ambiante pendant une nuit, le solide formé est filtré pour obtenir 172 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(propylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 316-318°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ; 1,83 (sext, J = 7,6 Hz, 2H) ; 3,33 (masqués, 2H) ; 7,03 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 12,10 (s large, 1H).

Exemple 63

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-((1-méthyl)éthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-((1-méthyl)éthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 60, mais à partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 146 mg d'iodo-2-propane, de 7 cm^3 de méthanol à 0°C et de 0,86 cm^3 d'une solution molaire de soude. Le mélange est agité à 50°C pendant la nuit puis à 70°C pendant un jour suplémentaire. Le solide formé est alors filtré pour obtenir 90 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-((1-méthyl)éthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 291-293°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ; 4,13 (m, 1H) ; 7,03 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 12,05 (s large, 1H).

Exemple 64

(5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être

préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 131 mg de 2-butyl-imidazolidin-4-one brut et de 135 mg de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 164 mg de(5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 288-290°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,42 (m, 2H) ; 1,78 (m, 2H) ; 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,13 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 9,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 11,1 (s large, 1H) ; 12,5 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 303(+)=(M+H)(+).

Exemple 65

(5Z)-2-butyl-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-butyl-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 87 mg de 2-butyl-imidazolidin-4-one brut et de 90 mg de 6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 85 mg de(5Z)-2-butyl-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 318-321°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,13 (s, 1H) ; 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (s large, 1H) ; 12,5 (m étalé, 1H).

SM-EI: 302(+.)=(M)(+.); 260(+)=(M-C3H6)(+).

Exemple 66

(5Z)-2-butyl-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-butyl-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 0,63 g de 2-butyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one, de 200 mg de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde et de 0,14 cm^3 de piperidine dans 10 cm^3 d'éthanol. Après une heure au reflux, le mélange est refroidi à l'ambiante et le solide jaune est filtré, lavé avec un peu d'éthanol ~~et~~ puis séché sous vide pour donner 323 mg de (5Z)-2-butyl-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 220-222°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 2,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,10 (s, 3H) ; 7,19 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 9,01 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 2-butyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

Une solution 2M de méthylamine dans le THF (12 cm^3) est ajoutée lentement à une solution de 1,99 g de N-(1-méthoxypentylidène)glycinate de méthyle dans 20 cm^3 de méthanol. Le mélange est agité à l'ambiante pendant trois heures, puis concentré sous vide pour obtenir 1,63 g de 2-butyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brute qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

c) Le N-(1-méthoxypentylidène)glycinate de méthyle peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 2 g de chlorhydrate de pentanimidoate de méthyle et de 1,67 g de chlorhydrate de méthyl glycinate dans 20 cm^3 de chlorure de méthylène est agitée à 0°C pendant cinq heures, puis 1,8 cm^3 de triéthylamine est ajouté. Le mélange résultant est agité à l'ambiante pendant une heure, dilué avec 10 cm^3 de tampon phosphate pH 7, puis extrait avec du chlorure de méthylène (3x20 cm^3). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide pour obtenir 1,99 g de N-(1-méthoxypentylidène)glycinate de méthyle.

Exemple 67

(5Z)-2-(2-phényléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-(2-phényléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 1 g de 2-(2-phényléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et

0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 244 mg de(5Z)-2-(2-phényléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 270-272°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,18 (s, 1H) ; 7,20 (m, 2H) ; 7,31 (m, 4H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,89 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,2 (m étalé, 1H) ; 12,4 (m très étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)=(M+H)(+); 315(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(2-phényléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de 3-phénylpropanimidoate de méthyle pour obtenir 2,85 g de 2-(2-phényléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le chlorhydrate de 3-phénylpropanimidoate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 13, mais à partir de 5 cm^3 de 2-phényl-ethyl carbonitrile, de 1,7 cm^3 de méthanol et de 4 cm^3 d'éther. On obtient 7,5 g de chlorhydrate de 3-phénylpropanimidoate de méthyle sous forme de solide blanc.

Exemple 68

(5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 105 mg de 2-(3-méthylbutyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 64 mg de(5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 274°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 6H) ; 1,63 (m, 3H) ; 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,19 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 8,91 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,05 (s large, 1H) ; 12,3 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(3-méthylbutyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 3 g de chlorhydrate de 4-méthylpentanimidoate de méthyle pour obtenir 2,0 g de 2-(3-méthylbutyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le chlorhydrate de 4-méthylpentanimidoate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 13, mais à partir de 12,5 cm^3 de 3-méthyl-butyl carbonitrile, de 4,6 cm^3 de méthanol et de 5 cm^3 d'éther. On obtient 20,7 g de chlorhydrate de 4-méthylpentanimidoate de méthyle sous forme d'un solide blanc.

Exemple 69

(5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 296 mg de 2-cyclohexyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,13 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 135 mg de 5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 322°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 1,20 à 1,42 (m, 3H) ; 1,53 (m, 2H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,54 (m partiellement masqué, 1H) ; 7,18 (s, 1H) ; 7,20 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,93 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,3 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 364(+)=(M+H)(+); 362(-)=(M-H)(-).

b) La 2-cyclohexyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 704 mg de chlorhydrate de cyclohexanecarboximidoate de méthyle pour obtenir 1,2 g de 2-cyclohexyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le chlorhydrate de cyclohexanecarboximidoate de méthyle est préparé selon Synlett 2001, 11, 1707-1710. De l'acide chlorhydrique gazeux est bullé pendant 120 min dans une solution de 10 cm^3 de cyclohexane carbonitrile dans 5,4 cm^3 de méthanol et 30 cm^3 d'heptane, refroidie à

0°C. Le mélange est agité une heure à 0°C puis mis au congélateur. Après quarante-huit heures, le solide blanc formé est filtré, lavé à l'heptane puis séché sous vide pour obtenir 12,0 g de chlorhydrate de cyclohexanecarboximidoate de méthyle sous forme d'un solide blanc.

Exemple 70

(5Z)-2-cyclohexyl-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-cyclohexyl-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 493 mg de 2-cyclohexyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,16 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 144 mg de (5Z)-2-cyclohexyl-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 261-262°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : De 1,22 à 1,49 (m, 3H) ; 1,58 (m, 2H) ; 1,72 (m, 1H) ; 1,83 (m, 2H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,71 (tt, J = 3,5 et 11,0 Hz, 1H) ; 3,13 (s, 3H) ; 7,21 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 8,30 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,99 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 309(+)=(M+H)(+).

b) La 2-cyclohexyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 66, mais à partir de 1 g de N-[cyclohexyl(méthoxy)méthylidène]glycinate de méthyle pour obtenir 1,07 g de 2-cyclohexyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one.

c) Le N-[cyclohexyl(méthoxy)méthylidène]glycinate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 66, mais à partir de 1 g de chlorydrate de cyclohexanecarboximidoate de méthyle et de 0,71 g de chlorhydrate de méthyl glycinate pour obtenir 1,09 g de N-[cyclohexyl(méthoxy)méthylidène]glycinate de méthyle.

Exemple 71

(5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 690 mg de 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,2g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 283 mg de (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 317-319°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 1,79 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,82 (tt, J = 3,5 et 11,0 Hz, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,94 (m, 2H) ; 7,20 (m, 2H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H)

; 8,36 (s, 1H) ; 8,95 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,2 (s large, 1H) ; 12,4 (s large, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 297(+)=(M+H)(+); 295(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de tétrahydro-2H-pyran-4-carboximidoate de méthyle pour obtenir 3,2 g de 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le tétrahydro-2H-pyran-4-carboximidoate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 13, mais à partir de 3 g de tétrahydropyran-4-carbonitrile, de 1,2 cm^3 de méthanol et de 6 cm^3 d'éther. On obtient 4,4 g de chlorhydrate de tétrahydro-2H-pyran-4-carboximidoate de méthyle sous forme ~~de~~ d'un solide blanc.

d) Le tétrahydropyran-4-carbonitrile peut être préparé de la manière suivante :

A 3 g de tétrahydropyran-4-carboxamide refroidi dans un bain de glace, on ajoute lentement 10 cm^3 de chlorure de thionyle. Le mélange est alors chauffé à 80°C pendant deux heures, puis concentré sous vide. Le résidu est repris par 20 cm^3 d'eau et le pH de la solution est ajusté à pH 7 avec de la potasse. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (4x50 cm^3). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x50 cm^3), séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous vide pour obtenir 2,47 g de tétrahydropyran-4-carbonitrile.

e) Le tétrahydropyran-4-carboxamide est préparé selon J. Chem. Soc. 1930, 2525-2530.

Exemple 72

(5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 748 mg de 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-méthyl-imidazolidin-4-one brut et de 0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 193 mg de (5Z)-5-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 283-285°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : De 1,53 à 1,93 (m, 4H) ; 3,03 (m, 1H) ; 3,16 (s, 3H) ; 3,51 (m, 2H) ; 3,99 (m, 2H) ; 7,21 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 9,01 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12, 3 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 311(+)=(M+H)(+); 309(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-méthyl-imidazolidin-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 66, mais à partir de 2,55 g de N-[méthoxy(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthylidène]glycinate de méthyle pour obtenir 2,03 g

de 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-méthyl-imidazolidin-4-one.

c) Le N-[méthoxy(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthylidène]glycinate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 66, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de tétrahydro-2H-pyran-4-carboximidoate de méthyle et de 1,41 g de chlorhydrate de méthyl glycinate pour obtenir 2,55 g de N-[méthoxy(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthylidène]glycinate de méthyle.

Exemple 73

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 303 mg de 2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-méthyl-imidazolidin-4-one brut (exemple 72) et de 0,1 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 130 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 338°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : De 1,75 à 1,97 (m, 4H) ; 3,06 (m, 1H) ; 3,17 (s, 3H) ; 3,52 (m, 2H) ; 3,99 (m, 2H) ; 7,31 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 9,48 (s large, 1H) ; 12,65 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 345(+)/...=(M+H)(+)/...; 343(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 74

(5Z)-2-(2-méthylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-(2-méthylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 575 mg de 2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 99 mg de (5Z)-2-(2-méthylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 292-293°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 2,18 (m, 1H) ; 2,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,17 (s, 1H) ; 7,19 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,89 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (s large, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de 3-méthylbutanimidoate de méthyle pour obtenir 1,5 g de 2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le chlorhydrate de 3-méthylbutanimidoate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 13, mais à partir de 3,1 cm^3 de 2-méthyl-propyl carbonitrile, de 1,3 cm^3 de méthanol et de 4 cm^3 d'éther. On obtient 4,0 g de chlorhydrate de 3-méthylbutanimidoate de méthyle sous forme de solide blanc.

Exemple 75

(5Z)-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 466 mg de 3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,17 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 82 mg de (5Z)-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 201°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 6H) ; 2,27 (m, 1H) ; 2,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,10 (s, 3H) ; 7,19 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 8,98 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple

66, mais à partir de 1,16 g de N-(1-méthoxy-3-méthylbutylidène)glycinate de méthyle pour obtenir 901 mg de 3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one.

c) Le N-(1-méthoxy-3-méthylbutylidène)glycinate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 66, mais à partir de 959 mg de chlorhydrate de 3-méthylbutanimidoate de méthyle et de 802 mg de chlorhydrate de méthyl glycinate pour obtenir 1,18 g de N-(1-méthoxy-3-méthylbutylidène)glycinate de méthyle.

Exemple 76

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 420 mg de 3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut (exemple 75) et de 0,2 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 220 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 282°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,11 (d, J = 7,5 Hz, 6H) ; 2,33 (m, 1H) ; 2,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,10 (s, 3H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 9,46 (d large, J = 2,0 Hz, 1H) ; 12,6 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)/...=(M+H)(+)/...; 315(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 77

(5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 354 mg de 2-(cyclopropylméthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 142 mg de (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 289°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,29 (m, 2H) ; 0,55 (m, 2H) ; 1,14 (m, 1H) ; 2,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,19 (m, 2H) ; 8,29 (dd ; J = 1,5 et 5,5 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,98 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (s large, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 267(+)=(M+H)(+); 265(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(cyclopropylméthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de 2-cyclopropyléthanimidoate de méthyle pour obtenir 2,5 g de 2-(cyclopropylméthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le chlorhydrate de 2-cyclopropyléthanimidoate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 13, mais à partir de 10 cm^3 de cyclopropylméthyl carbonitrile, de 4,7 cm^3 de méthanol et de 10 cm^3 d'éther. On obtient 18,2 g de chlorhydrate de 2-cyclopropyléthanimidoate de méthyle sous forme ~~de~~ d'un solide blanc.

Exemple 78

(5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 144 mg de 2-(cyclopropylméthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut (exemple 77) et de 0,1 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 47 mg de (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 295-296°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,30 (m, 2H) ; 0,60 (m, 2H) ; 1,17 (m, 1H) ; 2,48 (m partiellement masqué, 2H) ; 7,17 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ;

9,42 (s large, 1H) ; 11,15 (s large, 1H) ; 12,5 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 301(+)/...=(M+H)(+)/...; 299(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 79

(5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 324 mg de 2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 140 mg de (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 309-310°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 2,81 (m, 1H) ; 7,18 (s, 1H) ; 7,20 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,98 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,15 (m étalé, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 255(+)=(M+H)(+); 253(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 2 g de chlorhydrate de 2-méthylpropanimidoate de

méthyle pour obtenir 1,5 g de 2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut.

c) Le chlorhydrate de 2-méthylpropanimidoate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 13, mais à partir de 10 cm^3 d'isopropyl carbonitrile, de 5 cm^3 de méthanol et de 10 cm^3 d'éther. On obtient 17 g de chlorhydrate de 2-méthylpropanimidoate de méthyle sous forme d'un solide blanc.

Exemple 80

(5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 131 mg de 2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut (exemple 79) et de 0,1 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 116 mg de (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 277-280°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,30 (d, J = 7,5 Hz, 6H) ; 2,81 (m, 1H) ; 7,15 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 9,47 (d large, J = 2,0 Hz, 1H) ; 11,15 (s large, 1H) ; 12,55 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 289(+)/...=(M+H)(+)/...; 287(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 81

(5Z)-3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 437 mg de 3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut et de 0,19 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 163 mg de (5Z)-3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 222-224°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,15 (s, 3H) ; 7,20 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 9,05 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,4 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 66, mais à partir de 1 g de N-(1-méthoxy-2-méthylpropylidène)glycinate de méthyle pour obtenir 789 mg de 3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one.

c) Le N-(1-méthoxy-2-méthylpropylidène)glycinate de méthyle peut être préparé comme dans l'exemple 66, mais à

partir de 870 mg de chlorhydrate de 2-méthylpropanimidoate de méthyle et de 802 mg de chlorhydrate de méthyl glycinate pour obtenir 1 g de N-(1-méthoxy-2-méthylpropylidène)glycinate de méthyle.

Exemple 82

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 13, mais à partir de 350 mg de 3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one brut (exemple 81) et de 0,2 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde pour donner 235 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 282°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 1,32 (d, J = 7,5 Hz, 6H) ; 3,04 (m, 1H) ; 3,15 (s, 3H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 9,55 (s large, 1H) ; 12,6 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 303(+)/...=(M+H)(+)/...; 301(-)/...=(M-H)(-)/... (1 Cl présent).

Exemple 83

(5Z)-2,3-diméthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2,3-diméthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante :

Dans un réacteur pour four micro-ondes, on mélange 0,8 cm^3 d'une solution 8M de méthylamine dans l'éthanol ~~à~~ et une suspension de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 4 cm^3 d'éthanol. Le réacteur est fermé hermétiquement puis placé durant treize minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes. Après filtration du solide, on obtient 127 mg de (5Z)-2,3-diméthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,37 (s, 3H) ; 3,10 (s, 3H) ; 7,20 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,91 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 241(+)=(M+H)(+); 239(-)=(M-H)(-).

b) La (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one peut être préparée de la manière suivante :

Dans un tricol sous argon, sont introduits 1,92 g de N-acétylglycine~~,~~ et 1,23 g d'acétate de sodium dans 25 cm^3 d'anhydride acétique. Le ~~milieu~~ mélange réactionnel est porté à 80°C sous agitation durant une heure. Sont ajoutés 2 g de 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde

et après deux heures à 140°C, le mélange réactionnel est ramené à 25°C puis filtré. Le solide est rincé à l'eau puis à l'éthanol avant séchage à sec sous pression réduite. On obtient 1,68 g de (4Z)-2-méthyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-1,3-oxazol-5(4H)-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC/MS (1) : Temps de rétention : 3,3 mn ; 270(+)=[MH+].

Exemple 84

(5Z)-2-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 2,2 cm^3 d'ammoniac à 40% dans l'éthanol et de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 2 cm^3 d'éthanol. Après dix-huit minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 108 mg de (5Z)-2-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 277-281°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,25 (s, 3H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,19 (dd, J =5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,87 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 225(+)=(M+H)(+); 227(-)=(M-H)(-).

Exemple 85

(5Z)-2-méthyl-3-(2-morpholin-4-yléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-méthyl-3-(2-morpholin-4-yléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,98 cm^3 de 2-morpholin-4-yléthanamine et de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 2 cm^3 d'éthanol. Après dix-huit minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 105 mg de (5Z)-2-méthyl-3-(2-morpholin-4-yléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 235-240°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : De 2,30 à 2,55 (m partiellement masqué, 9H) ; 3,55 (m, 4H) ; 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 7,21 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,30 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,92 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 10,0 (m très étalé, 1H).

Exemple 86

(5Z)-3-benzyl-2-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-3-benzyl-2-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être

préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,8 cm^3 de 1-phénylméthanamine et de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 2 cm^3 d'éthanol. Après quinze minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 105 mg de (5Z)-3-benzyl-2-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 274-275°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,28 (s, 3H) ; 4,83 (s, 2H) ; 7,20 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,38 (m, 3H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 8,92 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,45 (m étalé, 1H).

Exemple 87

(5Z)-2-méthyl-3-propyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-méthyl-3-propyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,6 cm^3 de propan-1-amine et de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 2 cm^3 d'éthanol. Après seize minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 73 mg de (5Z)-2-méthyl-3-propyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de cristaux jaunes dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 206°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,58 (m, 2H) ; 2,38 (s, 3H) ; 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,28 (s, 1H) ; 8,29 (m, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,90 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 12,35 (m étalé, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

Exemple 88

(5Z)-2-méthyl-3-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-méthyl-3-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,63 cm^3 de propan-2-amine et de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 2 cm^3 d'éthanol. Après trente-huit minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, le filtrat est purifié par LC-MS préparative [Colonne Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; avec eau tamponnée à 10 mM d'hydrogénocarbonate d'ammonium ajustée à pH 9 avec de l'ammoniaque / Acétonitrile avec gradient 70/30 à 0/100 en 8 min]. On obtient 39 mg de (5Z)-2-méthyl-3-(1-méthyléthyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme de lyophilisat jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 207°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ; 2,40 (s, 3H) ; 4,21 (m, 1H) ; 7,21 (m, 2H) ; 8,29 (dd, J

= 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 8,90 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H).

Exemple 89

(5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,14 cm^3 de méthylamine à 33% dans l'éthanol et de 67 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-butyl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 4 cm^3 d'éthanol. Après quinze minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 26 mg de (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 295-300°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,10 (s, 3H) ; 7,27 (s, 1H) ; 8,29 (s large, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 9,50 (s large, 1H) ; 12,55 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)/...=(M+H)(+)/... ; 315(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

b) La (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-butyl-1,3-oxazol-5(4H)-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,32 g de N-pentanoylglycine, de 0,25 g d'acétate de

potassium et de 0,3 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 1 cm^3 d'anhydride acétique. Après quatre heures à 90°C, le mélange réactionnel est ramené à 25°C puis dilué par de l'eau. Le solide formé est filtré et purifié par chromatographie sur silice (élution avec du chlorure de méthylène) pour obtenir 69 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-butyl-1,3-oxazol-5(4H)-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC/MS temps de rétention 5,75 mn; LC-MS-DAD-ELSD : 346(+)=(M+H)(+).

Lors de la purification précédente, on isole aussi 88 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one.

Exemple 90

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2,3-diméthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2,3-diméthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 0,21 cm^3 de méthylamine à 33% dans l'éthanol et de 85 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-méthyl-1,3-oxazol-5(4H)-one (voir exemple 89) dans 4 cm^3 d'éthanol. Après quinze minutes à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 41 mg de (5Z)-2-méthyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-

3-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 295-300°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,37 (s, 3H) ; 3,11 (s, 3H) ; 7,29 (s, 1H) ; 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 9,20 (s large, 1H) ; 12,6 (m étalé, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 275(+)/...=(M+H)(+)/...; 274(-)/...=(M-H)(-)/... (1 atome de chlore Cl présent).

Exemple 91

(5Z)-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 17), de 4 cm^3 d'éthanol et de 680 mg de méthyl-(2-méthyl)propylamine. Après vingt minutes à une température de 160°C et une heure à 180°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 55 mg de (5Z)-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-5-[(5-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 287-289°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,40 (s, 3H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,30 (m, masqués, 2H) ; 6,58 (s, 1H) ; 8,08 (s large, 1H) ; 8,13 (s large, 1H) ; 8,49 (s large, 1H) ; 11,00 (s large, 1H) ; 11,80 (s large, 1H).

Exemple 92

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 2,7 cm^3 d'ammoniac 2M dans l'éthanol et de 96 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phényl-1,3-oxazol-5(4H)-one dans 4 cm^3 d'éthanol. Après quatre heures à 170°C sous irradiation micro-ondes et filtration du solide, on obtient 30 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 250°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 7,36 (s, 1H) ; 7,61 (m, 2H) ; 8,16 (m, 2H) ; 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H) ; 8,54 (s, 1H) ; 9,43 (s, 1H) ; 11,93 (s large, 1H) ; 12,68 (s large, 1H).

b) La (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phényl-1,3-oxazol-5(4H)-one

peut être préparée comme dans l'exemple 83, mais à partir de 208 mg d'acide hippurique, de 98 mg d'acétate de potassium et de 0,2 g de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 5 cm^3 d'anhydride acétique. Après 4 heures à 100°C, le mélange réactionnel est ramené à 25°C puis dilué par de l'eau. Le solide est filtré pour obtenir 222 mg de (4Z)-4-[(1-acétyl-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phényl-1,3-oxazol-5(4H)-one sous forme d'une poudre orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 242°C.

Exemple 93

(5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La 5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 1,5 cm^3 d'éthanol et de 435 mg de N-méthyl-1-phénylméthanamine. Après quatrevingt-dix minutes à une température de 180°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 39 mg de 5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 310°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 3.05 (s, 3H) ; 4.73 (br s, 2H) ; 6.66 (s, 1H) ; 7.20-7.47 (m, 5H) ; 8.21 (s, 2H) ; 9.06 (s, 1H) ; 11.22 (br s, 1H) ; 12.17 (b s, 1H).

Spectre de masse: UPLC-MS-DAD-ELSD : 364(-)=(M-H)(-) ; 366(+)=(M+H)(+).

Exemple 94

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(furan-2-ylméthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(furan-2-ylméthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 1,5 cm^3 d'éthanol et de 399 mg de 1-furan-2-yl-N-méthylméthanamine. Après une heure à une température de 180°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 49 mg de 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(furan-2-ylméthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 315°C.

Spectre de RMN ^{1}H à 400MHz : 3.07 (s, 3H); 4.71 (b s, 2H); 6.44 (s, 2H); 6.67 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.23 (s, 2H); 9.09 (b s, 1H); 11.11 (b s, 1H), 12.15 (b s, 1H).

Spectre de masse: UPLC-MS-DAD-ELSD : 354(-)=(M-H)(-) ; 356(+)=(M+H)(+).

Exemple 95

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 1,5 cm^3 d'éthanol et de 320 mg de 2-méthoxy-N-méthyléthanamine. Après quinze minutes sous irradiation micro-ondes à chacune des températures de 160, 165, 170, 175 et 180°C, puis filtration du solide, on obtient 50 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 281°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 3.13 (b s, 3H) ; 3.28-3.30 (m, 2H) ; 3.58 (b s, 3H) ; 3.65 (b s, 2H) ; 6.61 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.22 (d, J = 2 Hz, 1H); 9.10 (b s, 1H); 11.07 (b s, 1H); 12.18 (b s, 1H).

Spectre de masse: UPLC-MS-DAD-ELSD : 332(-)=(M-H)(-) ; 334(+)=(M+H)(+).

Exemple 96

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(pyridin-2-ylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(pyridin-2-ylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 7, mais à partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one (exemple 3), de 1,5 cm^3 d'éthanol et de 439 mg de N-méthyl-1-pyridin-2-ylméthanamine. Après deux heures à une température de 180°C sous irradiation micro-ondes puis filtration du solide, on obtient 18 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(pyridin-2-ylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 350°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 3.07 (s, 3H) ; 4.78 (s, 2H) ; 6.68 (s, 1H) ; 7.40 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H) ; 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 8.11-8.27 (m, 2H) ; 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 9.05 (b s, 1H) ; 11.25 (b s, 1H) ;12.20 (b s, 1H).

Spectre de masse: UPLC-MS-DAD-ELSD : 365(-)=(M-H)(-) ; 367(+)=(M+H)(+).

Exemple 97

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de mais à partir de 42 mg de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 4 cm^3 d'éthanol, de 59 mg de 2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one et de 0,023 cm^3 de pipéridine. Après cinq heures de reflux, on obtient 60 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 287°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 6,96-7,77 (m, 11H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,5 (m étalé, 1H).

Spectre de masse: m/z = 414 ($M^{+\cdot}$)

b) La 2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante : à 0,2 g de N-[(phénylimino)méthylidène]glycinate de méthyle en solution dans 5 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,1 g de phénol et 7 mg de carbonate de potassium. Après 24 heures d'agitation à une température voisine de 55°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash sur cartouche SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40µM, débit 20ml/min, vf 4,3 ml [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu jaune qui est agité dans 5 cm^3 d'éther de pétrole puis

filtré et séché sous pression réduite pour donner 68 mg de 2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one, sous forme d'un solide jaune pâle dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 252 ($M^{+\cdot}$).

c) Le N-[(phénylimino)méthylidène]glycinate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à 3,17 g de N-(phénylcarbamoyl)glycinate de méthyle en suspension dans 100 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 9,64 g de dibromo-triphénylphosphine et 6,35 cm^3 de triéthylamine. On laisse remonter lentement la température à l'ambiante. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement avec 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de potassium, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et concentré à sec sous pression réduite pour donner 9,5 g d'un solide brun qui est purifié par chromatographie-flash sur cartouche EVP D57 Merck SI60 200 g, 40-63µM, débit 30ml/min, vf 17,5 ml [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 7 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,47 g de N-[(phénylimino)méthylidène]glycinate de méthyle, sous forme d'une huile jaune pâle dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 190 ($M^{+\cdot}$).

d) Le N-(phénylcarbamoyl)glycinate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à 2,51 g de chlorhydrate de glycinate de méthyle en suspension dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 2,39 cm^3 de isocyanatobenzène et 3,34 cm^3 de triéthylamine. Après 5

heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé avec 50 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 50 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner un résidu qui est lavé successivement avec 5 fois 50 cm^3 d'éther de pétrole et 3 fois 100 cm^3 d'un mélange [éther de pétrole / diisopropyl éther (1 / 1 en volumes)]. Après séchage sous pression réduite à une température voisine de 20°C, on obtient 3,17 g de N-(phénylcarbamoyl)glycinate de méthyle, sous forme d'un solide blanc dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 208 ($M^{+\cdot}$)

Exemple 98

(5Z)-5-[1-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-méthylidène]-2-méthoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) (5Z)-5-[1-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-méthylidène]-2-méthoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de 34 mg de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 4 cm^3 d'éthanol, de 36 mg de 2-phénoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one et de 0,02 cm^3 de pipéridine. Après cinq heures de reflux, on obtient 43 mg de (5Z)-5-[1-(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-méthylidène]-2-méthoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 227,5°C.

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 4,18 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,31 (s large, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (s large, 1H), 12,55 (m étalé, 1H).

Spectre de masse: m/z = 352 ($M^{+\cdot}$)

b) La 2-méthoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante : à 0,2 g de N-[(phénylimino)méthylidène]glycinate de méthyle (préparé comme décrit à l'exemple 97) en solution dans 5 cm^3 de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 9 mg de carbonate de potassium. Après six heures trente minutes d'agitation à une température voisine de 55°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash sur cartouche SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40µM, débit 20ml/min, vf 4,3 ml [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu jaune qui est agité dans 5 cm^3 d'éther de pétrole puis filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 41 mg de 2-méthoxy-3-phényl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one, sous forme d'un solide jaune pâle dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 190 ($M^{+\cdot}$)

Exemple 99

(5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-phénoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

a) La (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-phénoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée comme dans l'exemple 1, mais à partir de mais à partir de 74 mg de 5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldéhyde dans 7 cm^3 d'éthanol, de 70 mg de 3-méthyl-2-phénoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one et de 0,038 cm^3 de pipéridine. Après six heures de reflux, on obtient 48 mg de (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-phénoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 3,21 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,33-7,62 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,45 (m étalé, 1H)

Spectre de masse: m/z = 352 ($M^{+\cdot}$)

b) La 3-méthyl-2-phénoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one peut être préparée de la manière suivante : à 0,151 g de N-[(méthylimino)méthylidène]glycinate de méthyle en solution dans 5 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,1 g de phénol et 12 mg de carbonate de potassium. Après 6,5 heures d'agitation à une température voisine de 55°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est purifié par chromatographie-flash sur cartouche SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40µM, débit 20ml/min, vf 4,3 ml [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu jaune qui est agité dans 5 cm^3 d'éther de pétrole puis

filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 149 mg de 3-méthyl-2-phénoxy-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one, sous forme d'un solide blanc dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 190 ($M^{+\cdot}$).

c) Le N-[(méthylimino)méthylidène]glycinate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à 1,37 g de N-(méthylcarbamoyl)glycinate de méthyle en suspension dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, 5,42 g de dibromo-triphénylphosphine et 3,6 cm^3 (25,66 mmol) de triéthylamine. On laisse remonter lentement la température à l'ambiante. Après 24 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré plusieurs fois sur verre fritté N°4. Le filtrat est repris avec 4 fois 25 cm^3 d'éther de pétrole et filtré à chaque fois pour éliminer le maximum d'oxyde de triphénylphosphine. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,74 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 74 g d'oxyde d'alumine (Fluka type 507c neutral) activé avec 4,4 cm^3 (6%) d'eau, Patm, vf 20 ml (éluant : dichlorométhane). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,48 g de N-[(méthylimino)méthylidène]glycinate de méthyle, sous forme d'une huile jaune pâle dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 142 ($M^{+\cdot}$).

d) Le N-(méthylcarbamoyl)glycinate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à 1,0 g N-(oxométhylidène)glycinate de méthyle en solution dans 8 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 3,9 cm^3 d'une

solution 2M de méthyl amine dans le tétrahydrofurane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°4 puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu blanc qui est agité avec 3 fois 25 cm^3 d'éther de pétrole puis filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,37 g de N-(méthylcarbamoyl)glycinate de méthyle, sous forme d'un solide blanc dont le spèctre de masse est le suivant : m/z = 160 ($M^{+\cdot}$)

Exemple **100**: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 1.....	0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à	1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple **101**: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

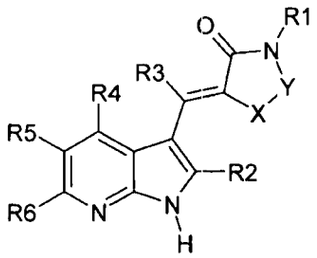
Produit de l'exemple 10	0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à	1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Les exemples 1 et 10 sont pris à titre d'exemples de préparation pharmaceutique, cette préparation pouvant être réalisée si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

Revendications

1) Produits de formule (I):



(I)

dans laquelle :

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R

ou N=C-OR ;

R1 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle ou alcoxy ;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical cyano, CF3 ou alkyle;

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 ou

un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical NR7R8, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué;

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou aryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique formé de 3 à 7 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S ou N, N étant éventuellement substitué par R11, ce radical cyclique étant lui-même éventuellement substitué;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle hétérocycloalkyle, hétéroaryle et aryle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxy, alkylthio, haloalcoxy, haloalkylthio, alkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle,

hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ces derniers radicaux hétéroaryle, aryle et phényle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

R9 et R10 sont tels que :

soit R9 et R10 identiques ou différents sont tels que l'un de R9 et R10 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy ;

et l'autre de R9 et R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou aryle, tous ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

soit R9 et R10 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique formé de 3 à 7 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S ou N, N étant éventuellement substitué par R12, ce radical cyclique étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

R11 et R12, identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ;

R13 représente un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy, le radical phényle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 12 atomes de carbone ;

étant entendu que sont exclus les produits de formule (I) dans lesquels toutes les conditions ci-dessous sont remplies:

- R2 représente hydrogène ;

- R3 représente hydrogène ou alkyle ;

- X-Y représente N=C-NR7R8, N=C-SR ou N=CR dans lesquels X représente N et Y représente =C-NR7R8, =C-SR ou =CR et avec R représente aryle ou hétéroaryle

- R1 représente H ou alk ;

- et R4, R5 et R6 sont tels que deux d'entre eux représentent H et l'autre représente hydrogène, NH2 ou NHalk,

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

2- Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

R1 représente l'atome d'hydrogène, ou un radical alkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications;

et R5 représente, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CF3 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications ;

les autres radicaux substituants R2,R3,R4,R6 et X-Y ayant les valeurs définies à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications,

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

3- Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

R2 représente l'atome d'hydrogène ;

et R5 représente un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CF3 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications;

les autres radicaux substituants R1,R3,R4,R6 et X-Y ayant les valeurs définies à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications,

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

4- Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

R3 représente l'atome d'hydrogène ;

et R5 représente un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, CONR7R8 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications ;

les autres radicaux R2,R3,R4,R6 et X-Y ayant les valeurs définies à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications,

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

5- Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R;

R1 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 telles que définies à la revendication 1 comme indiqué à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications à l'exception de aryle et hétéroaryle;

les autres substituants R2, R3, R4, R5 et R6 ayant les valeurs définies à la revendication 1 ou à l'une quelconque des autres revendications ;

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

6- Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle :

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR ;

R1 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, ces derniers radicaux étant éventuellement substitués;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle ou alcoxy ;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical cyano, CF3 ou alkyle;

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 ou un radical cycloalkyle, alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous ces derniers radicaux étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical NR7R8, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle et alcoxy ;

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical cycloalkyle, alkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou phényle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique formé de 3 à 7 chaînons renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S ou N, N étant éventuellement substitué par R11, ce radical cyclique étant lui-même éventuellement substitué;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle hétérocycloalkyle, hétéroaryle et aryle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxy, haloalcoxy, alkyle, fluoroalkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

R9 et R10 sont tels que :

soit R9 et R10 identiques ou différents sont tels que l'un de R9 et R10 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R9 et R10 représente un

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle ou phénylalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy ;

soit R9 et R10 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholine, pipéridyle, azépinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyles, hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

R11 et R12, identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle;

R13 représente un radical alkyle ou phényle;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

7- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle:

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR;

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués ;

R représente l'atome d'hydrogène ; un radical cycloalkyle; un radical alkyle ; hétérocycloalkyle ; phényle ; ou hétéroaryle ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R5 représente l'atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; le radical hydroxyle ; cyano ; NR7R8 ; alkyle; alcoxy ; hétérocycloalkyle; phényle; ou hétéroaryle; ces derniers radicaux ainsi que le reste phényle de NHphényle et NH(phénylalk), étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène, ou un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitués ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique choisis parmi les radicaux azétidyle ; pipéridyle ; azépanyle; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; pyrrolidinyle ; imidazolidinyle ; pipérazinyle éventuellement substitué sur son second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués ; et homopipérazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHphényle, NH(phénylalk), alkyle, CF3, alcoxy, OCF3 , cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ; ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle , ainsi que le reste phényle des radicaux NHphényle et NH(phénylalk), étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

8- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle:

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R ou N=C-OR;

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle éventuellement substitués ;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène , le radical hydroxyle ou un radical alkyle;

R4 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R5 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène, le radical hydroxyle, un radical NH2, NHalk, N(alk)2, NR7R8, NHphényle, NH(phénylalk) ou un radical alkyle, hétérocycloalkyle, alcoxy, phényle ou hétéroaryle, ces

derniers radicaux ainsi que le reste phényle de NHphényle et NH(phénylalk), étant éventuellement substitués ;

R6 représente l'atome d'hydrogène , un atome d'halogène, ou un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle ou alcoxy ;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitué ;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 4 à 6 chaînons choisis parmi azétidyle ; pipéridyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; pyrrolidinyle ; imidazolidinyle ; pipérazinyle ; et homopipérazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, hétéroaryle et phényle, ainsi que le radical cyclique que peuvent former R7 et R8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, indiqués comme éventuellement substitués, étant ainsi éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHphényle, NH(phénylalk), alkyle, CF3, alcoxy, OCF3 , cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ; ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle , ainsi que le reste phényle des radicaux NHphényle et NH(phénylalk), étant eux-mêmes éventuellement substitués

par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

9- Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle X-Y, R2, R3, R4 et R6 ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué ;

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, CF3, NH2, NHalk, N(alk)2 ou un radical alkyle, alcoxy ou phényle, éventuellement substitués ;

le radical alkyle que peut représenter R1 ou le radical alkyle, alcoxy ou phényle que peut représenter R5, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes

d'halogène et les radicaux hydroxyle, NHalk, N(alk)2, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle, ces derniers radicaux hétéroaryle et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alkyle, hydroxyalkyle et alcoxy;

R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

et l'autre de R7 et R8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk, N(alk)2, NH(phényle), NH(phénylalk), alcoxy, OCF3, cycloalkyle, et les radicaux pyrrolidinyle, pipérazinyle, pipéridyle, morpholinyle et phényle, tous ces derniers radicaux cycliques, ainsi que le reste phényle du radical phénylalkyle, étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(alk)2, alcoxy, alkyle et hydroxyalkyle;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical choisi préférentiellement parmi les radicaux pipéridyle, morpholinyle, et les radicaux pyrrolidinyle, pipérazinyle et homopipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux

alkyle et phényle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alcoxy et cycloalkyle;

tous les radicaux alkyle (alk) et alcoxy ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone;

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

10- Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R,

R7, R8 et R étant choisis parmi toutes les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications pour R7, R8 et R et les autres substituants R1, R2, R3, R4, R5 et R6 desdits produits de formule (I) étant choisis parmi toutes les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications respectivement pour R1, R2, R3, R4, R5 et R6,

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

11- Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle

X-Y représente NH-C(S), N=C-NR7R8 ou N=C-R;

R1 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux N(alk)2 et alcoxy ;

R identique ou différent de R1 est choisi parmi les valeurs de R1 ;

R2 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4 représente l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

R5 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle, alcoxy ou phényle, le radical alkyle étant éventuellement substitué par un radical alcoxy, N(alk)2 ou hétérocycloalkyle et le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk, N(alk)2, alkyle et alcoxy ;

R6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ;

et R7 et R8 sont tels que :

soit R7 et R8 identiques ou différents sont tels que l'un de R7 et R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et l'autre de R7 et R8 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical cycloalkyle;

soit R7 et R8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, morpholine, pipéridyle ou pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle ;

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

12- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle

X-Y représente NH-C(S) ou N=C-NR7R8;

R1 et R2 identiques ou différents, représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R3 représente l'atome d'hydrogène ;

R4, R5 et R6, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

R7 et R8 représentent les valeurs définies à l'une quelconque des revendications 1 à 4;

tous les radicaux alkyle (alk) ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

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

13) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des autres revendications répondant aux noms suivants :

- la (5Z)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-2-thioxoimidazolidin-4-one

- la (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-thioxoimidazolidin-4-one

- la (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-5-[(6-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3-méthyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- la (5Z)-2-butyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-pipéridin-1-yl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[méthyl(2-méthylpropyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-azépan-1-yl-5-[(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- 3-[(Z)-{2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidène}méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbonitrile

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-[(5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[(cyclopropylméthyl)amino]-5-{[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]méthylidène}-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-(méthylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-butyl-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(3-méthylbutyl)-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-cyclohexyl-5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3-méthyl-2-(2-méthylpropyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(cyclopropylméthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-(1-méthyléthyl)-5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylméthylidène)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-2-[benzyl(méthyl)amino]-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

- (5Z)-5-[(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthylidène]-2-[(2-méthoxyéthyl)(méthyl)amino]-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one

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

14) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 13 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

15) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 13 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

16) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis aux revendications 14 et 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

17) Utilisation de produit(s) de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits

ou encore de prodrugs pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

18) Utilisation telle que définie à la revendication 17 dans laquelle la protéine kinase est choisie CDC7.

19) Utilisation telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

20) Utilisation telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

21) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules mésangiales, désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

22) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de cellules mésangiales, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

23) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 ~~7)~~ pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

24) Utilisation selon la revendication 23 destinée au traitement de tumeurs solides.

25) Utilisation selon la revendication 23 ou 24 destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

26) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 23 à 25 destinée au traitement de cancers du sein, de l'estomac, des ovaires, du colon, du poumon, du cerveau, du larynx, du système lymphatique, du tractus génito-urinaire incluant vessie et prostate, de cancers des os et du pancréas

27) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 23 à 25 destinée au traitement de cancers du sein, du colon ou du poumon.

28) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

29) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

30) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 comme inhibiteurs de CDC7.

NUEVOS DERIVADOS IMIDAZOLONAS, SU PREPARACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS PRINCIPALMENTE CDC7

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazolonas, a su procedimiento de preparación, a los nuevos intermedios obtenidos, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a las nuevas utilizaciones de dichos derivados de imidazolonas.

La invención tiene así por objeto nuevos derivados de imidazolonas dotados de efectos inhibidores sobre proteínas quinasas.

Los productos de la presente invención pueden utilizarse así principalmente para la prevención o el tratamiento de afecciones capaces de ser moduladas por la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas.

Los productos de la presente solicitud como inhibidores de proteínas quinasas pueden utilizarse muy particularmente para el tratamiento o la prevención de cánceres. El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que los tratamientos que existen son insuficientes. Algunas proteínas quinasas tienen un papel importante en numerosos cánceres. La inhibición de dichas proteínas quinasas es potencialmente importante en la quimioterapia de cánceres principalmente para suprimir el crecimiento o la supervivencia de tumores.

La presente invención se refiere por lo tanto a la identificación de nuevos productos que inhiben dichas proteínas quinasas.

La inhibición y la regulación de proteínas quinasas constituyen principalmente un nuevo mecanismo de acción potente para el tratamiento de un gran número de tumores sólidos.

Dichas afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son, por lo tanto, muy particularmente los tumores sólidos.

Proteínas quinasas

Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxi de restos específicos de proteínas tales como los restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas; así, las proteínas quinasas tienen un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, determinados procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se puede citar principalmente la angiogénesis y el control del ciclo celular, en los que las proteínas quinasas pueden jugar un papel esencial. Estos procesos son esenciales para el

230

crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades.

Las proteínas quinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células como respuesta, bien a mediadores extracelulares o bien a cambios del medio. En general, estas quinasas pertenecen a dos grupos: las que fosforilan preferentemente los restos serina y/o treonina y las que fosforilan preferentemente los restos tirosina [S. K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596]. Las serina/treonina quinasas son por ejemplo, las isoformas de las proteínas quinasas C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de quinasas dependientes de las ciclinas, como cdc2 (cdk1) [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina quinasas comprenden los receptores de los factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) [S.Iwashita y M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132], y las quinasas citosólicas como p56tck, p59fYn, ZAP-70 y las quinasas csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592].

Niveles anormalmente elevados de la actividad proteína quinasa han sido implicados en numerosas enfermedades, que resultan en funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente, de una disfunción de los mecanismos de control de la actividad quinasa, asociada por ejemplo a una mutación, una sobre-expresión o una activación inapropiada de la enzima, o de una sobre o sub-producción de citoquinas o de los

231

factores de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las quinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

Entre estas proteínas quinasas, se cita muy particularmente la proteína quinasa Cdc7.

Cdc7 es una quinasa de serina/treonina que se ha caracterizado a nivel molecular como factor esencial para el inicio de la replicación del ADN.

La actividad catalítica de Cdc7, conservada en los eucariotas, es dependiente de su sub-unidad reguladora Dbf4. Aunque la expresión de Cdc7 (a nivel del ARN mensajero y proteico) es constante durante el ciclo celular, el nivel de expresión de Dbf4 es dependiente del ciclo celular, que induce un aumento de la actividad quinasa Cdc7 durante la transición G1-S. Por esta razón, Cdc7 se denomina con el nombre DDK (quinasa dependiente de Dbf4).

La actividad principal del complejo Cdc7/Dbf4 tiene lugar en el inicio de la replicación del ADN durante la fase S. Fosforila MCM2 que activa así el complejo MCM (Mantenimiento del Mini Cromosoma) que es un constituyente esencial de la actividad ADN-helicasa

Cdc7 juega igualmente un papel importante en la mutagénesis inducida, principalmente por acción a nivel de las vías y de los puntos de control de los daños del ADN (DNA-damage checkpoints), en particular en el punto de control dependiente de ATR que impide el inicio de la

232

replicación del ADN en respuesta a daños de tipo hebra única provocados por agentes químicos como el etopósido. Cdc7 y Dbf4 están sobre-expresados en líneas celulares tumorales humanas y en muchos especímenes de tumor (pulmón, mama, tiroides, colon-recto, esófago, útero, testículo, hígado, (Hess et al, 1998 y datos internos) en comparación con los tejidos normales correspondientes.

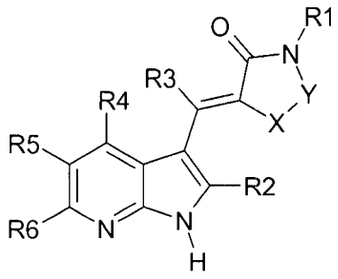
Los experimentos de supresión de la expresión de Cdc7 utilizando la tecnología de ARN de interferencia (ARNi) muestran que la inhibición de la expresión cdc7 induce una parada del ciclo celular e impide la proliferación celular de las líneas celulares tumorales humanas HeLa y HCT116, aunque produce un efecto limitado en las células normales (fibroblastos cutáneos humanos normales). Esto se traduce en una parada prolongada en G1 lo que induce la apoptosis de las células deficientes en p53 (> 50% de tumores) aunque es reversible en las células normales [A. Montagnoli et al., CANCER RESEARCH 64, 7110-7116, Octubre 1, 2004].

Los inhibidores de la actividad de la quinasa Cdc7 pueden constituir una nueva clase de terapia citotóxica dirigida así como inhibidores de la replicación del ADN. Dichos inhibidores inhibirán la replicación antes de que se establezcan las horquillas de replicación, bloqueando así la replicación sin provocar daños al ADN.

La presente solicitud se refiere así particularmente a nuevos inhibidores de la proteína quinasa CDC7 que pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de la proliferación anormal de células y más particularmente en oncología.

233

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I):



(I)

en la que:

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

234

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente; y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo, arilo y fenilo,

sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R9 y R10 son tales que :

bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi; y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R12, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o

diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcox., estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo;

R13 representa un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 12 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Entre los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, se pueden excluir los productos de fórmula (I) en los que se cumplen todas las condiciones siguientes:

- R2 representa hidrógeno;

- R3 representa hidrógeno o alquilo;

- X-Y representa N=C-NR7R8, N=C-SR o N=CR en los que X representa N e Y representa =C-NR7R8, =C-SR o =CR y con R que representa arilo o heteroarilo

23f

- R1 representa H o alk;

- y R4, R5 y R6 son tales que dos de ellos representan H y el otro representa hidrógeno, NH2 o NHalk.

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R1 representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

y R5 representa, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

teniendo los demás radicales sustituyentes R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R2 representa el átomo de hidrógeno;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF_3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

teniendo los demás radicales sustituyentes R1,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R3 representa el átomo de hidrógeno;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, CONR7R8 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

teniendo los demás radicales R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

239

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 tales como se han definido como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante con la excepción de arilo y heteroarilo;

teniendo los demás sustituyentes R2, R3, R4, R5 y R6 los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o fenilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de

halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R9 y R10 son tales que :

bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo, azepinilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilos, hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo;

R13 representa un radical alquilo o fenilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de

243

adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Cuando R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico, principalmente R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo.

La presente invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que:

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente;

R representa el átomo de hidrógeno; un radical cicloalquilo; un radical alquilo; heterocicloalquilo; fenilo; o heteroarilo; estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; el radical hidroxilo; ciano; NR7R8; alquilo; alcoxi; heterocicloalquilo; fenilo; o heteroarilo; estando todos estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo; y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituidos opcionalmente; bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre los radicales azetidilo; piperidilo; azepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; pirrolidinilo; imidazolidinilo; piperazinilo sustituido opcionalmente sobre su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente; y homopiperazinilo, estando todos estos radicales cíclicos sustituidos opcionalmente;

estando todos los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los

radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF3, alcoxi, OCF3 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en el texto a continuación:

- el término radical alquilo o alk designa los radicales, lineales o ramificados que comprenden como máximo 12 átomos de carbono, tales como por ejemplo los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados; el término representa principalmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 6

átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente e igualmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 4 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente;

- el término radical alquiltio designa los radicales -S-alquilo en los que el radical alquilo tiene el significado indicado anteriormente;

- los términos haloalquilo y haloalquiltio representan los radicales alquilo y alquiltio tales como se han definido anteriormente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno;

- el término radical hidroxialquilo designa los radicales alquilo indicados anteriormente sustituidos con al menos un radical hidroxilo;

- el término radical alcoxi designa los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 12 átomos de carbono, tales como por ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi así como sus isómeros de posición lineales o ramificados; el término representa principalmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 6 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente e igualmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 4 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente;

- los términos NH(alk) y N(alk)2 designan los radicales amino sustituidos respectivamente con uno o dos radicales alquilo, siendo dichos radicales alquilo lineales o

147

ramificados y elegidos entre los radicales alquilo tales como se han definido anteriormente, que comprenden preferentemente como máximo 5 átomos de carbono;

- en los grupos anteriores y posteriores, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, CONR9R10 y SO2NR9R10, los radicales R7, R8, R9, R10, R11, R12 y R13 pueden tener todos los valores indicados para estos radicales;

- el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor;

- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico que comprende de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopentilo y ciclohexilo;

- el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre : se pueden citar por ejemplo los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, hexahidropirano, oxodihidropiridazinilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

- los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente

carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que comprenden como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón -C(O), conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S con N, llegado el caso, sustituido opcionalmente;

- el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que comprenden 4 a 12 eslabones tales como por ejemplo los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antracenilo, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón -C(O) es por ejemplo el radical tetralona;

- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que comprenden 4 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como por ejemplo los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente entre los que más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, estando

estos radicales sustituidos opcionalmente; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como por ejemplo los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolizinilo, tetrahidroquinolizinilo, quinolona, tetralona, adamentilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxifenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolopirazolilo, oxotetrahidropirrolopirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

Como ejemplos de radicales heteroarilos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

- el término fenilalquilo designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que el radical alquilo es lineal o ramificado que comprende preferentemente 4 átomos de carbono y el radical fenilo está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales tal como se ha definido anteriormente o se define más adelante;

El o los radicales carboxilo de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos

diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo:

-entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroxi-metil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxi-carbonilo tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo como, por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos tales como, por ejemplo ácido

251

metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas, pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituidos cuyos sustituyentes pueden estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces o bien sobre los ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical NH2, NHalk, N(alk)2, NR7R8, NHfenilo, NH(fenilalk) o un radical alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH2 NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituido opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 4 a 6

253

eslabones elegidos entre azetidilo; piperidilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; pirrolidinilo; imidazolidinilo; piperazinilo; y homopiperazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF3, alcoxi, OCF3 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) según la presente invención, los sustituyentes X-Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 pueden tener principalmente, independientemente los unos de los otros los valores siguientes i) a vii):

i) principalmente X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R con NR7R8 y R tales como se han definido anteriormente o se definen más adelante;

ii) principalmente R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con N(alk)2, morfolinilo o pirrolidinilo, alcoxi o fenilo;

iii) principalmente R2 representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo;

iv) principalmente R3 representa el átomo de hidrógeno;

v) principalmente R4 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

vi) principalmente R5 representa principalmente el átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical hidroxilo, ciano, NH2, NHalk, N(alk)2 NHfenilo; NH(fenilalk))); CF3; alquilo sustituido opcionalmente con fenilo; alcoxi; heterocicloalquilo tal como por ejemplo morfolinilo; fenilo sustituido opcionalmente con un radical heterocíclico tal como por ejemplo piperazinilo; o heteroarilo tal como por ejemplo tienilo, estando estos últimos radicales así como el fenilo y el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente;

vii) principalmente R6 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

estando todos los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

entendiéndose que para cada uno de los valores i) a vii), los demás sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) pueden tener uno cualquiera de los valores definidos anteriormente o más adelante,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) según la presente invención, en el radical X-Y, R representa principalmente el átomo de hidrógeno; un radical cicloalquilo; alquilo; heterocicloalquilo tal como principalmente morfolino, tetrahidropirano; fenilo; o heteroarilo tal como principalmente piridina, quinolina, quinolizinilo, tetrahidroquinolizinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo y pirazolilo; estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

Más precisamente R representa el átomo de hidrógeno; o un radical cicloalquilo tal como principalmente ciclohexilo; un radical alquilo sustituido opcionalmente principalmente con cicloalquilo tal como por ejemplo

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, con fenilo o con heteroarilo tal como principalmente piridina, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante; heterocicloalquilo tal como principalmente morfolino o tetrahidropirano; fenilo o heteroarilo tal como principalmente piridina, quinolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo y pirazolilo sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

Cuando los productos de fórmula (I) según la presente invención tienen un radical NR7R8, principalmente R7 y R8 son tales que bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo; y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo sustituido opcionalmente con cicloalquilo; bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical piperidilo; azepinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo sustituido opcionalmente sobre su segundo átomo de nitrógeno con alquilo o fenilo; estando estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y, R2, R3, R4 y R6 tienen los significados indicados anteriormente,

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, CF3, NH2, NHalk, N(alk)2 o un radical alquilo, alcoxi o fenilo, sustituidos opcionalmente;

estando el radical alquilo que puede representar R1 o el radical alquilo, alcoxi o fenilo que puede representar R5, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NHalk, N(alk)2, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, NH(fenilo), NH(fenilalk), alcoxi, OCF3, cicloalquilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y fenilo, estando todos estos últimos radicales cíclicos, así como el resto fenilo del radical fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes

elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(alk)2, alcoxi, alquilo e hidroxialquilo;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical elegido preferentemente entre los radicales piperidilo, morfolinilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alcoxi y cicloalquilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R,

eligiéndose R7, R8 y R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás

sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales N(alk)2 y alcoxi;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R4 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo, alcoxi o fenilo, estando el radical alquilo sustituido

opcionalmente con un radical alcoxi, N(alk)2 o heterocicloalquilo y estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo y alcoxi;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

y R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R7 y R8 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical cicloalquilo;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, se indica muy particularmente los productos para los que R3 representa un átomo de hidrógeno, eligiéndose los demás sustituyentes R1, R2,

R4, R5, R6 y X-Y de dichos productos de fórmula (I) entre uno cualquiera de los valores definidos anteriormente,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 y R2 idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno;

R4, R5 y R6, idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R7 y R8 representan los valores definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;

siendo todos los radicales alquilo (alk) anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 4 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las

bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-NR7R8 o N=C-R,

eligiéndose R7, R8 y R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-NR7R8,

eligiéndose R7 y R8 entre todos los valores definidos anteriormente para R7 y R8 y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y

diastereoisómeras) posibles así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-R,

eligiéndose R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-OR,

eligiéndose R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene más particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a los nombres siguientes :

- (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3, -dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 5Z)-5-[(5-clor -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1- l-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 5Z)-5-[(5-clor -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-met lpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-brom -1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropi metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropil etil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)me tiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropil etil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)me tiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il 5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilme il)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1 -pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

- (5Z)-2-[(ciclopropi metil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)me iliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(ciclopropilmeti)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5- ihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(1-metileti) -5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5- ihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5 dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente pueden prepararse por los métodos generales conocidos por el experto en la técnica y más particularmente pueden prepararse utilizando los métodos de síntesis descritos en los esquemas siguientes 1 a 7.

La presente invención tiene así además por objeto los procedimientos de preparación de los productos de fórmula (I), y principalmente los procedimientos definidos más adelante en los esquemas 1 a 7 que se utilizan para la preparación de los compuestos descritos en las tablas como sigue.

Las tablas y esquemas siguientes están relacionados como sigue :

- las tablas 1, 2 y 4 describen los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según el esquema 1

- la tabla 6 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según el esquema 2

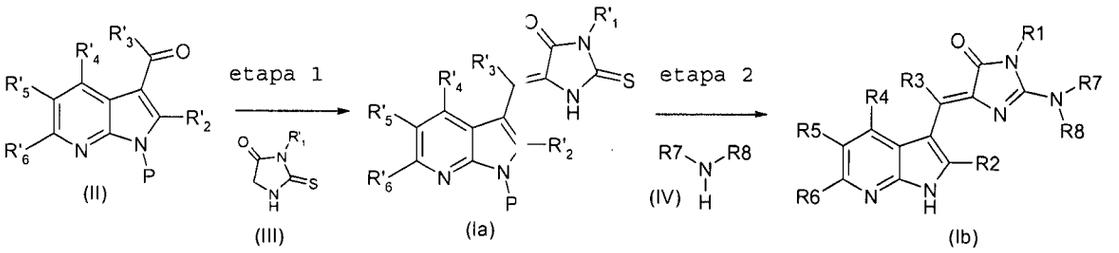
- la tabla 3 describe un producto de fórmula (I) que puede prepararse según el esquema 3

- la tabla 5 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según los esquemas 3 y 5

- la tabla 7 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según el esquema 6 ó 7

- la tabla 8 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según los esquemas 1 a 7

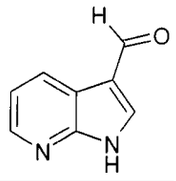
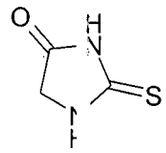
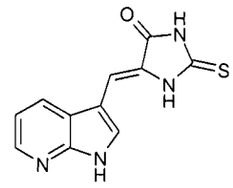
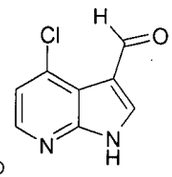
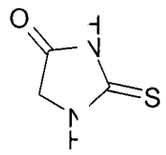
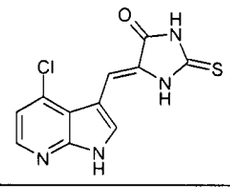
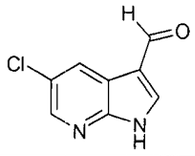
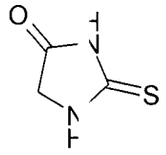
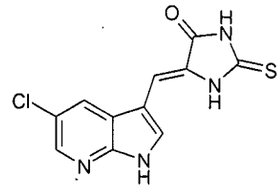
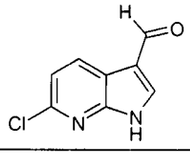
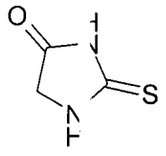
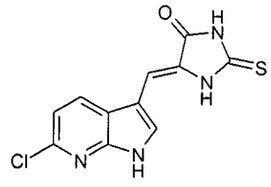
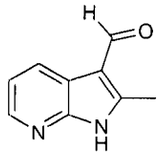
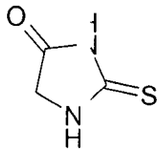
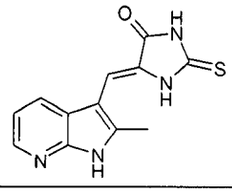
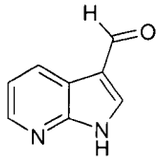
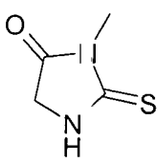
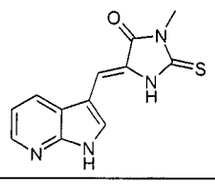
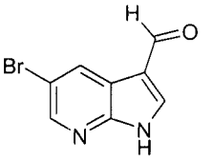
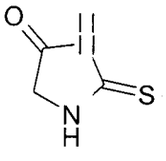
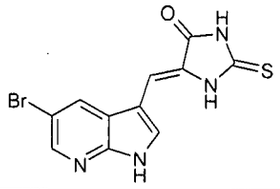
Esquema 1: Caso X-Y igual N=C(R7)-NR7R8 y NH-C(S) :

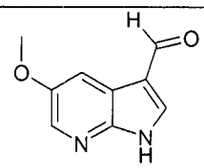
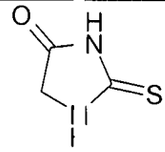
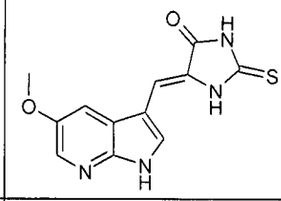
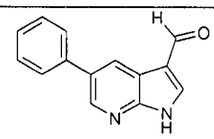
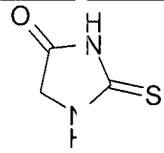
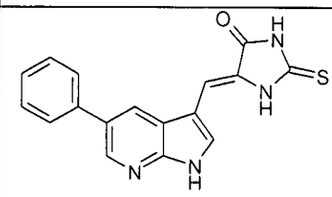
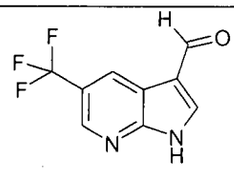
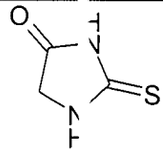
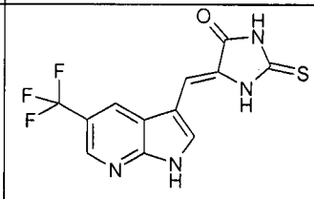
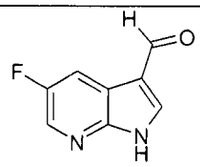
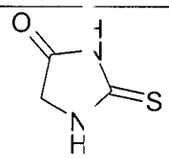
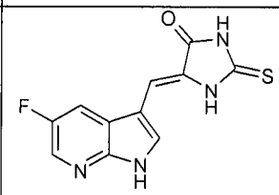
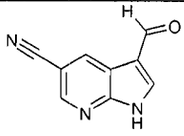
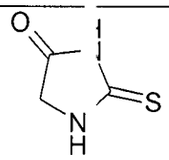
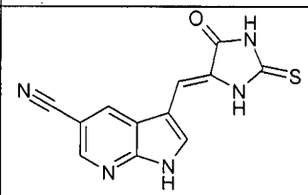
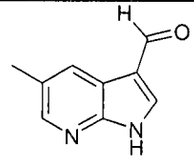
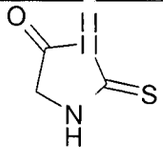
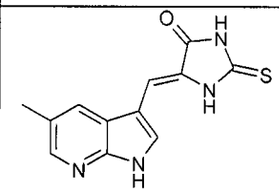
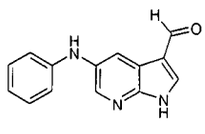
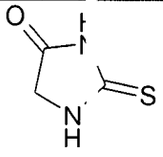
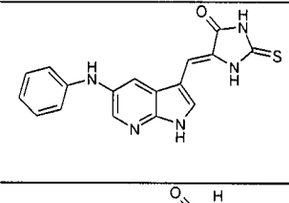
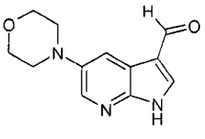
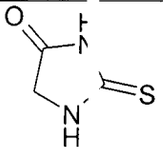
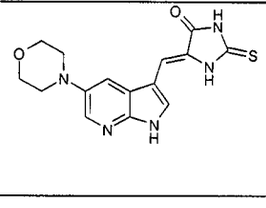


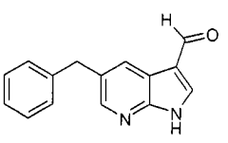
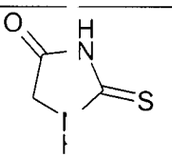
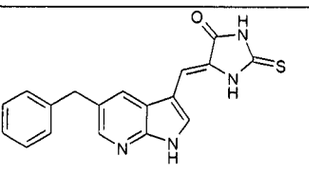
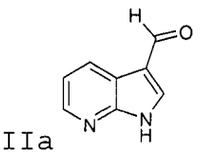
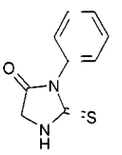
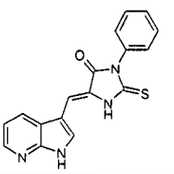
En una primera etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (Ia) se obtienen por reacción de Knoevenagel entre una 2-tioxoimidazolidin-4-ona (III) y un aldehído, cetona o éster de fórmula (II) derivado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en presencia de una base tal como piperidina en un disolvente tal como etanol. La temperatura de elección para realizar esta reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Puede utilizarse cualquier otra condición habitual para una reacción de tipo Knoevenagel.

La tabla 1 siguiente proporciona ejemplos de compuestos (Ia) preparados siguiendo el Esquema 1 :

Tab.a 1

Ejemplo (Ia)	Compuesto (II)	Compuesto de fórmula (III)	Compuesto de fórmula (Ia)
1	IIa 		
2	 IIb		
3	IIc 		
4	IId 		
5	 IIe		
6	 IIa		
13			

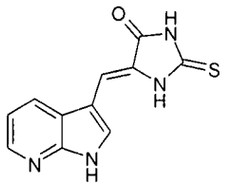
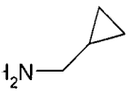
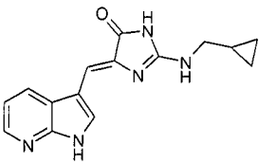
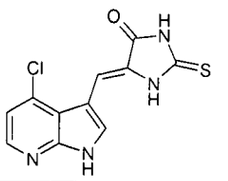
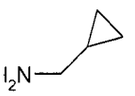
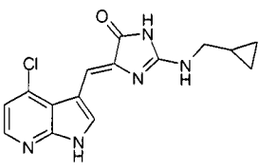
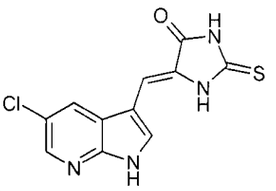
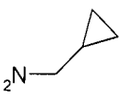
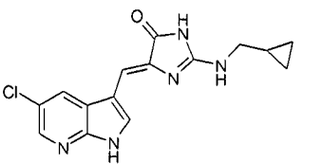
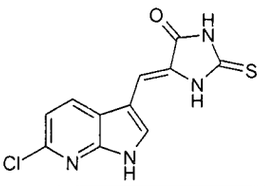
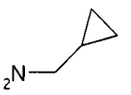
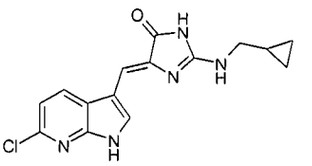
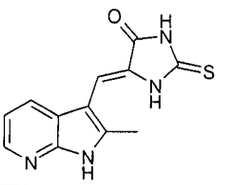
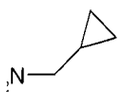
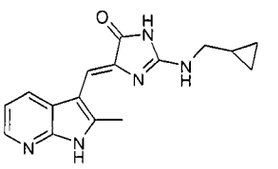
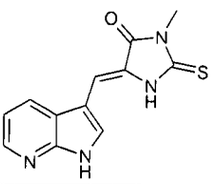
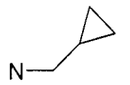
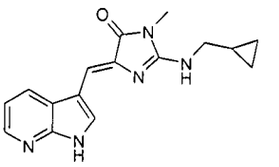
	IIf		
14	 IIg		
15	 IIh		
16	 IIi		
17	 IIj		
18	 IIk		
19	 III		
20	 IIm		
21	 IIn		

22	 IIo		
23	 IIa		

En una segunda etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-amino-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (Ib) se obtienen por reacción entre las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (Ia) y una amina primaria o secundaria de estructura general (IV (con R7 y R8 tales como se han definido en la fórmula general (I) por ejemplo en etanol a una temperatura que varía de 120 a 170°C en un tubo sellado bajo irradiación con microondas.

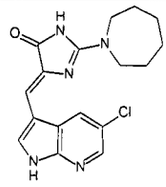
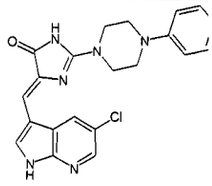
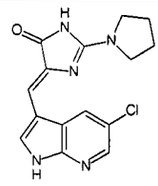
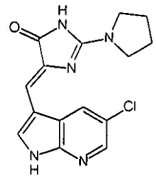
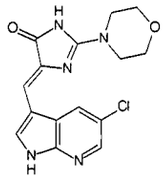
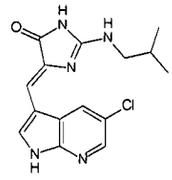
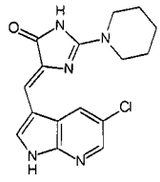
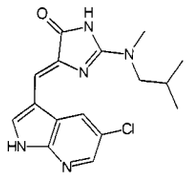
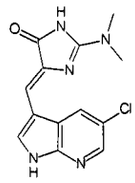
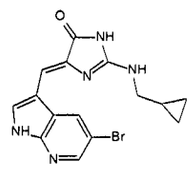
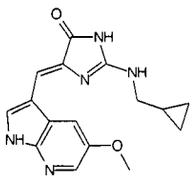
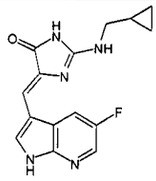
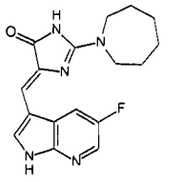
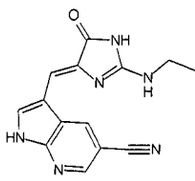
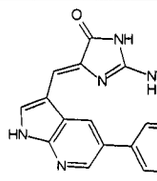
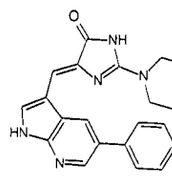
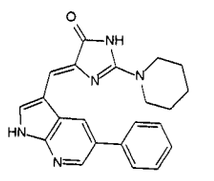
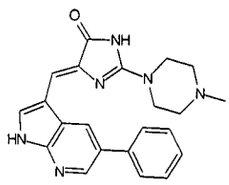
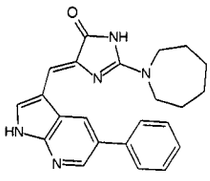
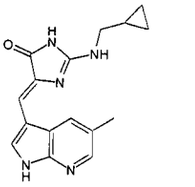
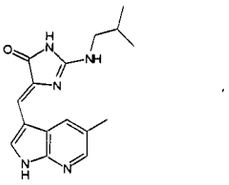
La tabla 2 proporciona ejemplos de compuestos (Ib) preparados siguiendo el esquema 1 :

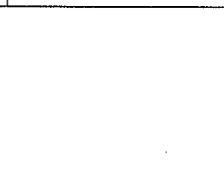
Tabla 2

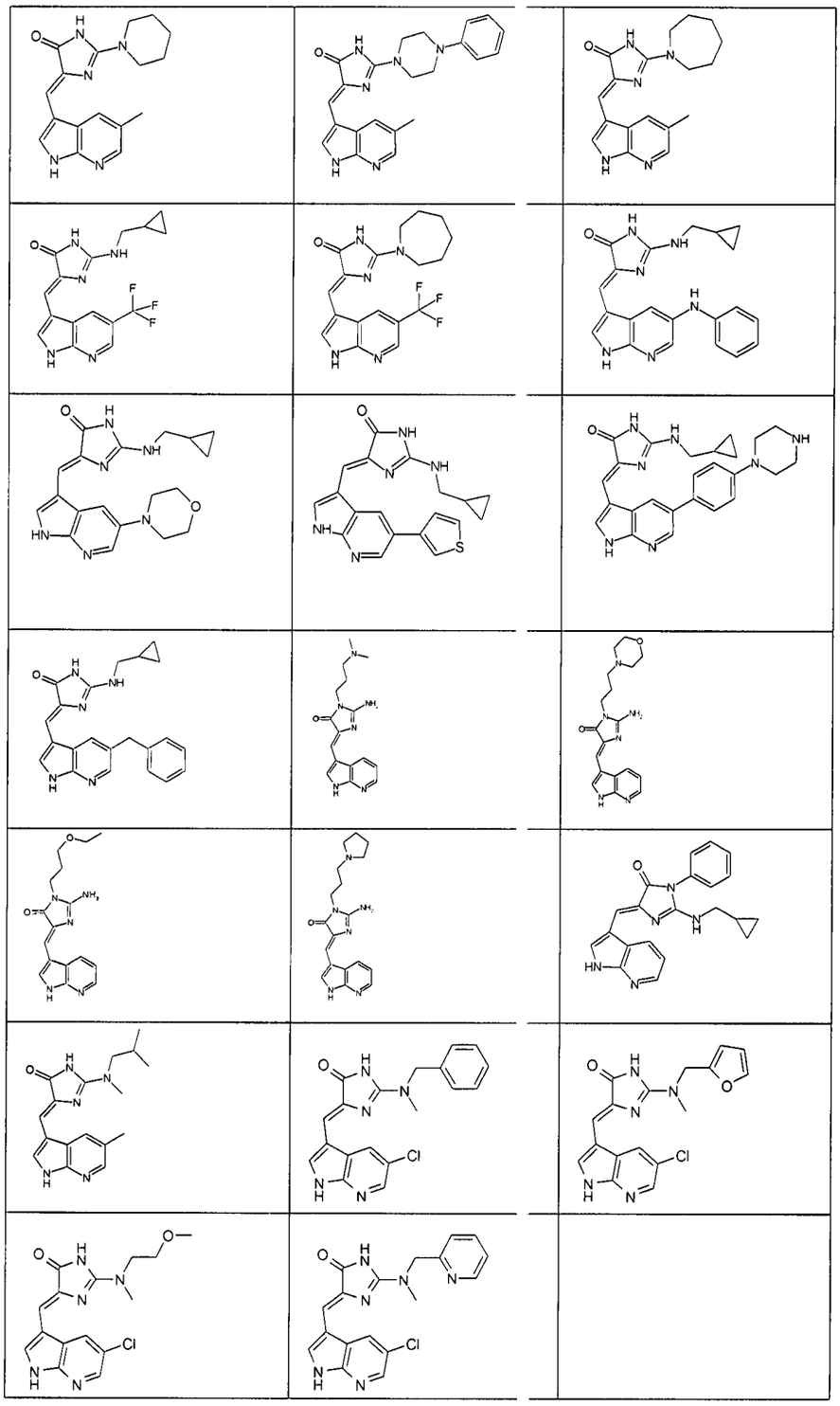
Ejemplo (Ib)	Compuesto (Ia)	Amina (IV)	Compuesto de fórmula (Ib)
7			
8			
9			
10			
11			
12			

La tabla 4 proporciona ejemplos de compuestos I(b) preparados siguiendo el esquema 1: estos productos de fórmula (I) se describen más adelante en los ejemplos en la parte experimental.

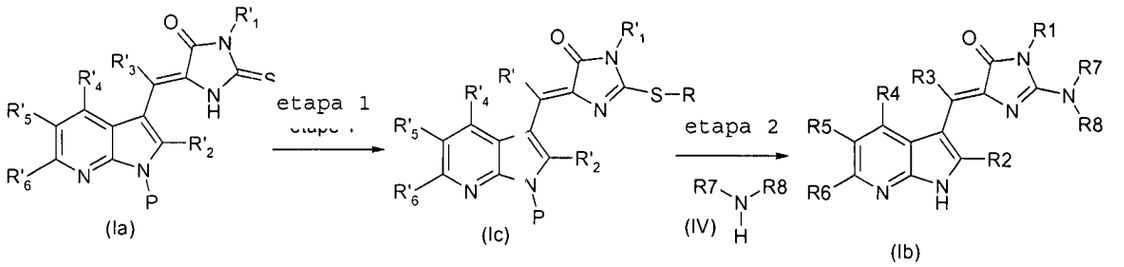
Tabla 4





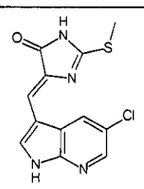
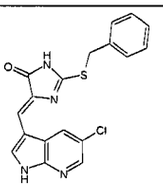
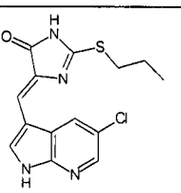
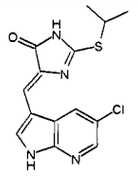
Esquema 2 : Caso X-Y igual a N=C-SR y N=C-NR7R8 :



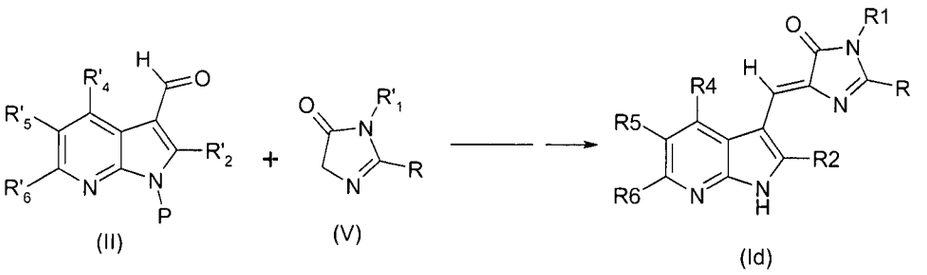
Alternativamente, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-amino-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (Ic) pueden prepararse siguiendo el esquema 2. La reacción de las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (Ia) con un agente alquilante (preferentemente por ejemplo yoduro de metilo) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o sosa, para proporcionar un derivado tioalquilado (Ic). El grupo tioalquilado se desplaza finalmente en una segunda etapa por una amina R7R8NH, para obtener los derivados (Ib). Este desplazamiento se hace en un disolvente tal como acetonitrilo o etanol, a una temperatura comprendida entre la ambiente y el reflujo, o en un tubo sellado bajo irradiación con microondas.

La tabla 6 proporciona ejemplos de compuestos I(c) preparados siguiendo el esquema 2 : estos productos de fórmula (Ic) se describen más adelante en los ejemplos en la parte experimental.

Tabla 6

Esquema 3: Caso X-Y igual a N-C-R; 1ª vía de síntesis :

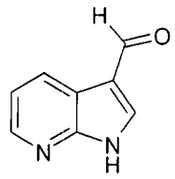
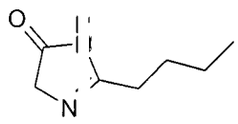
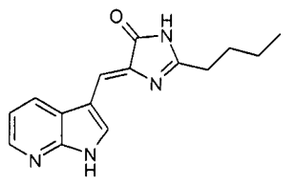


Las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazolidin-4-ona (Id) se obtienen por reacción de Knoevenagel entre una imidazolidin-4-ona (V) y un aldehído, cetona o éster de fórmula (II) derivado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en presencia de una base tal como piperidina en un disolvente tal como etanol, según el esquema 3. La temperatura escogida para realizar esta reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Puede utilizarse cualquier otra condición habitual para una reacción de tipo Knoevenagel, tales como condiciones ácidas. Las

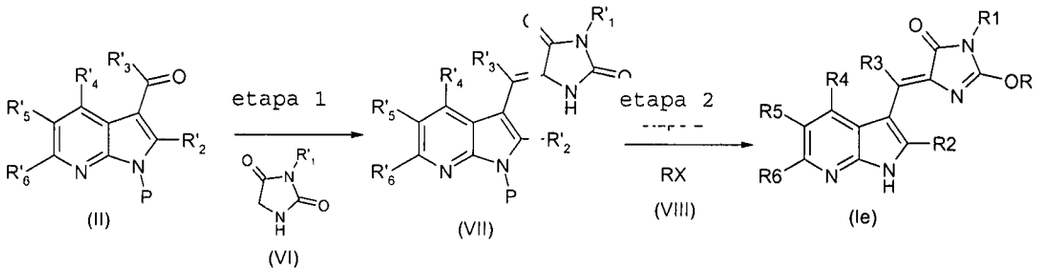
imidazolidin-4-onas (V) pueden prepararse según J.Org. Chem. 1999, 64(22), 8084.

Un ejemplo de preparación de un producto de fórmula (I) siguiendo el esquema 3 se proporciona en la parte experimental más adelante mediante el ejemplo 13 como se indica en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo (Id)	Compuesto (II)	Compuesto de fórmula (V)	Compuesto de fórmula (Id)
13	IIa 		

Esquema 4: Caso X-Y igual a N=C-OR

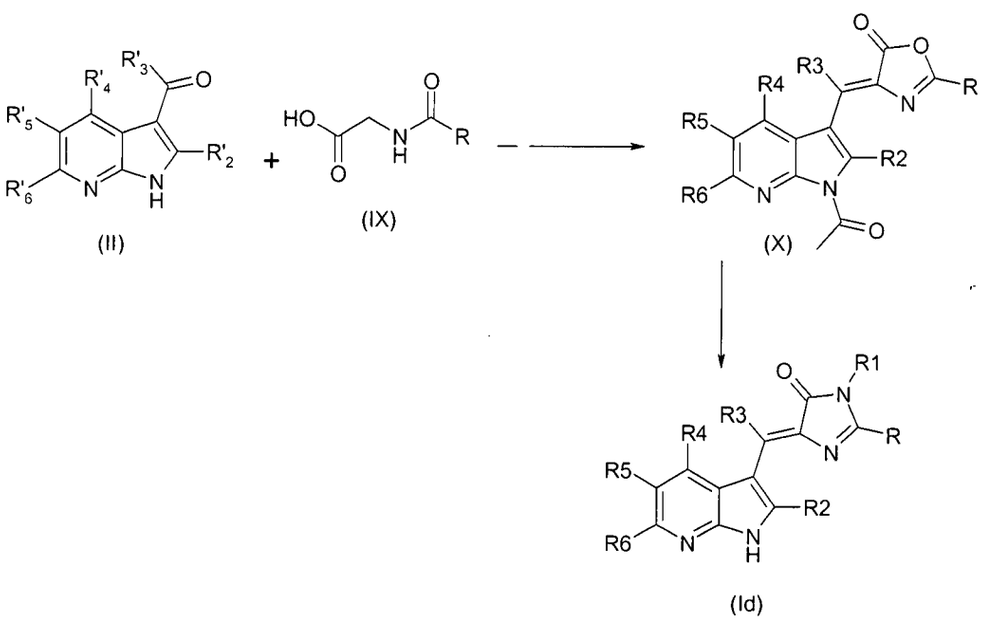


En una primera etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-oxoimidazolidin-4-ona (VII) se obtienen por reacción de Knoevenagel entre una 2-oxoimidazolidin-4-ona (VI) y un aldehído, cetona o éster de fórmula (II) derivado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en presencia de una base tal como piperidina en un disolvente tal como etanol según el esquema 4. La temperatura escogida para realizar esta reacción está

comprendida entre la temperatura ambiente y el reflujo. Puede utilizarse cualquier otra condición habitual para una reacción de tipo Knoevenagel, tal como condiciones ácidas.

En una segunda etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-aloxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (Ie) se obtienen por reacción entre las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-oxoimidazolidin-4-ona (VII) y un agente alquilante RX (VIII) en un disolvente inerte a una temperatura que varía entre la ambiente y el reflujo. Se prefieren los agentes alquilantes VIII conocidos por favorecer una O-alquilación, tal como los halogenuros o las sales de oxonio de tetrafluoroborato.

Esquema ~~5~~ : Caso X-Y igual a N=C-R : 2ª vía de síntesis

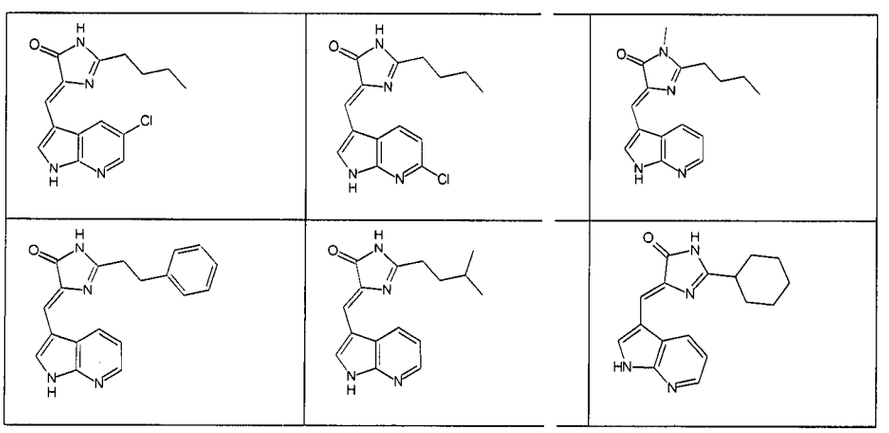


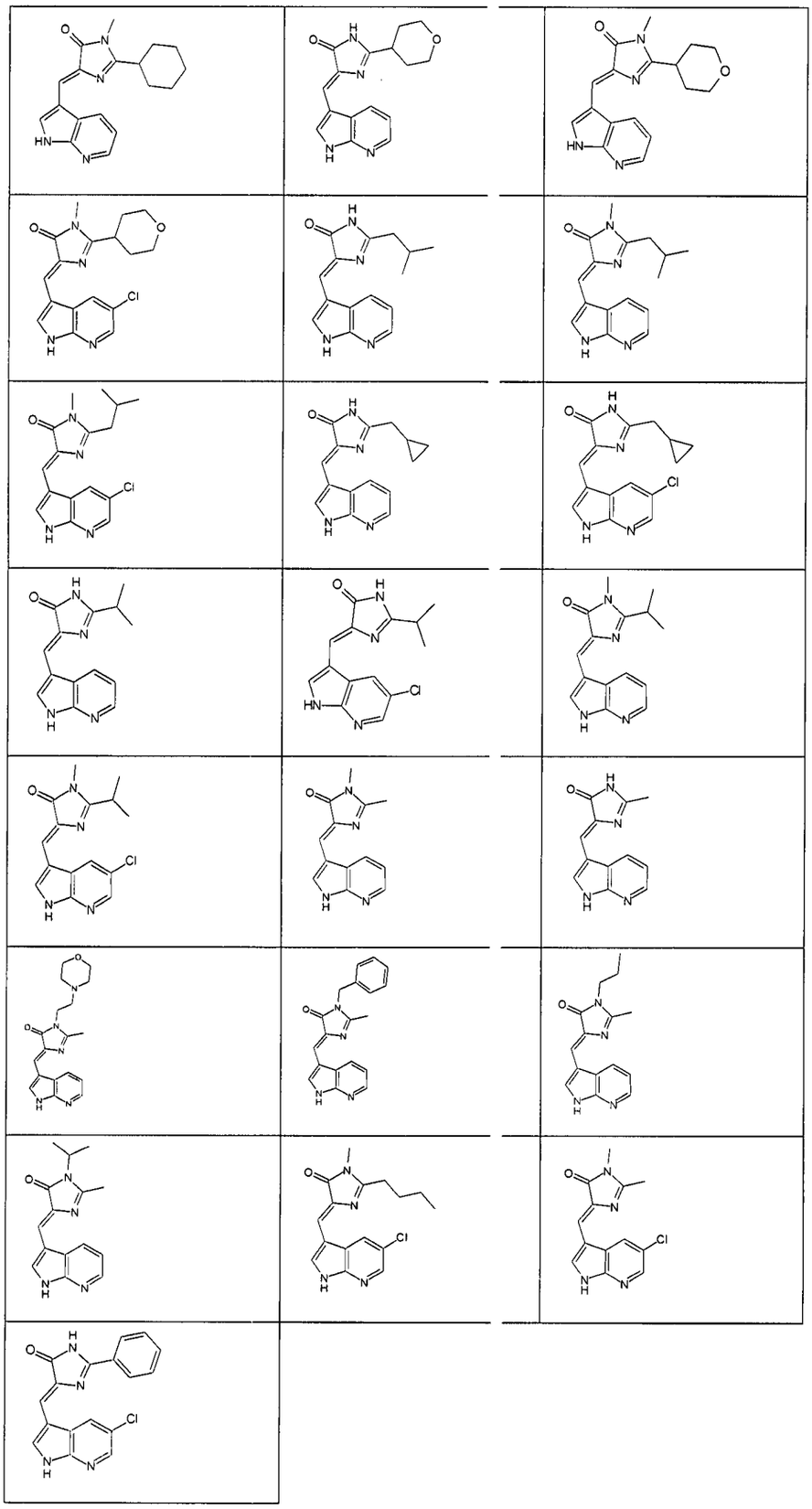
Alternativamente, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazolidin-4-ona (Id) se obtienen a partir de una oxazolona de fórmula (X). En una

primera etapa, la ciclo-condensación de un derivado amida N-acilado de la glicina (IX) sobre un aldehído, cetona o éster de fórmula (II), en presencia de una base tal como acetato de sodio en anhídrido acético y a una temperatura comprendida entre la ambiente y el reflujo, proporciona una oxazolona de fórmula (X) Esta reacción con derivados de indol se ha descrito : J. Am. Chem. Soc. 1946, 647. En una segunda etapa, la reacción de la oxazolona (X) con un exceso de amina de fórmula R1NH2, o de amoniaco, proporciona una imidazolona (Id). Esta reacción se hace en un disolvente tal como metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la ambiente y el reflujo. Alternativamente, esta reacción puede hacerse en un tubo sellado bajo irradiación con microondas, a una temperatura comprendida entre 80°C y 200°C.

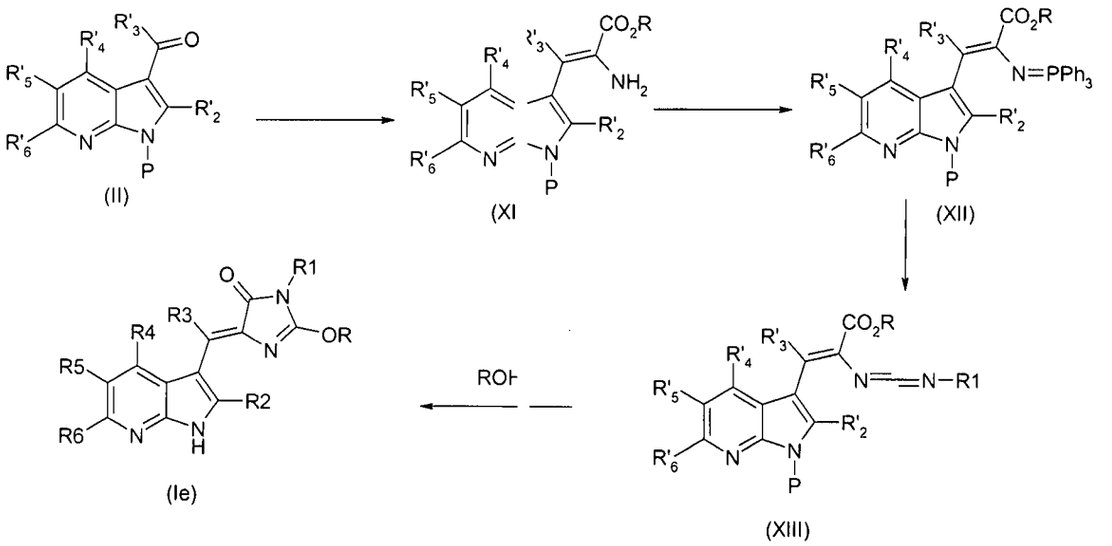
Tabla 5 los productos de fórmula (I) de la tabla 5 pueden prepararse según el esquema 3 ó 5 anteriores y se describen en los ejemplos en la parte experimental más adelante

Tabla 5



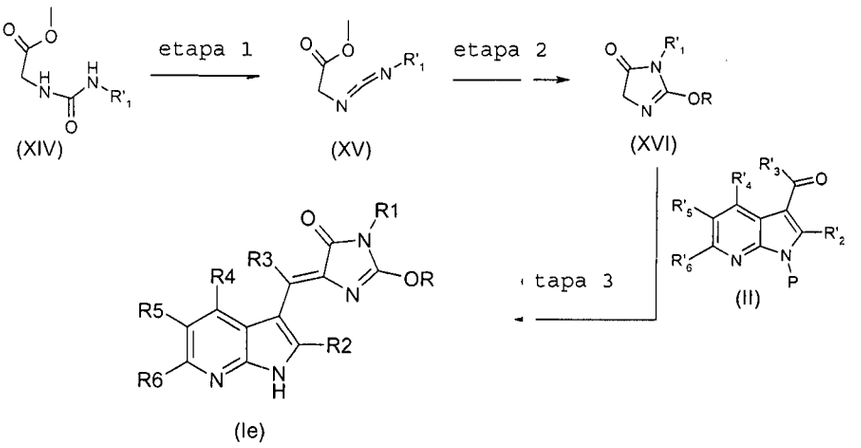


Esquema 6: Caso X-Y igual a N=C-OR



Los compuestos de tipo (Ie) pueden prepararse por analogía con los derivados de imidazopiridinas descritos por ejemplo en J. Org.Chem 2001, 66(20), 6576-6584.

Esquema 7: Caso X-Y igual a N=C-OR



Alternativamente, las moléculas de tipo (Ie) pueden prepararse formando en primer lugar la imidazolona según un método análogo al descrito por ejemplo en Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28(6), 913-914. En una primera etapa, la deshidratación de una urea (XIV), con por ejemplo bromo y trifenilfosfina, proporciona una carbodiimida de fórmula

(XV). En una segunda etapa, la adición de un alcohol y la ciclación proporciona la imidazolona de fórmula (XVI). Finalmente, la condensación sobre un aldehído o cetona de fórmula (II) proporciona un compuesto (Ie).

Los ejemplos de la tabla 7 pueden prepararse según el esquema 6 ó 7.

Tabla 7

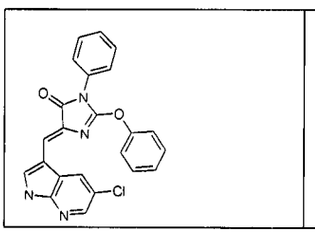
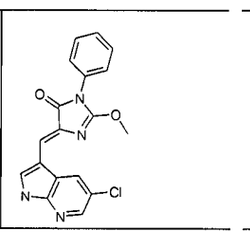
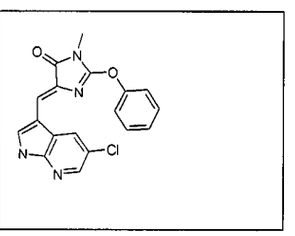
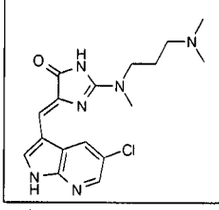




Tabla 8: los compuestos de la tabla 8 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente en los esquemas 1 a 7:

Tabla 8: ejemplos de compuestos I

Compuesto	ejemplo	Preparado según el esquema	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	97100	1	1,59-2,36 (m, 10H); 3,10 (b s, 1H); 3,48 (b s, 2H); 6,59 (s, 1H); 8,14 (b s, 1H); 8,23 (s, 1H); 9,06 (b s, 1H); 12,19 (b s, 1H).

(para extensión añadir ejemplos)

Dichos productos obtenidos mediante los esquemas anteriores pueden ser los productos de fórmula (I) o también, para obtener los productos de fórmula (I) o transformarlos en otros productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, en cualquier orden, a una o varias reacciones de transformación conocidas por el experto en la técnica tales como por ejemplo las reacciones siguientes:

a) una reacción de esterificación o de amidificación de la función ácido

b) llegado el caso, una reacción de oxidación del grupo alquiltio en sulfóxido o sulfona correspondiente,

c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en función alcohol,

d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,

e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,

f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Se puede señalar que dichas reacciones de transformación de sustituyentes en otros sustituyentes se pueden realizar igualmente sobre los productos de partida así como sobre los intermedios tales como se han definido anteriormente antes de proseguir la síntesis según las reacciones indicadas en el procedimiento descrito anteriormente.

Los procedimientos descritos en los esquemas anteriores pueden realizarse según las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica y principalmente según las condiciones de reacción descritas más adelante para la preparación de los ejemplos de la presente solicitud.

Entre los productos de partida utilizados para la preparación de los productos de fórmula (I) según la presente invención, algunos pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Algunos productos de partida también pueden prepararse principalmente a partir de productos conocidos o comerciales por ejemplo sometiéndolos a una o varias reacciones conocidas por el experto en la técnica.

La parte experimental siguiente proporciona ejemplos de dichos productos de partida.

Para la preparación de los productos de fórmula (I) según la presente invención, las diversas funciones reactivas que pueden contener algunos compuestos de las reacciones definidas anteriormente pueden, si es necesario, estar protegidas : se trata por ejemplo de los radicales

hidroxilo, acilo, carboxi libres o también amino y monoalquilamino que pueden estar protegidas por los grupos protectores apropiados.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas :

- los grupos hidroxilo pueden protegerse por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoxi-metilo, tetrahidropiranilo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden protegerse por ejemplo con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

- los grupos acilo tal como el grupo formilo pueden protegerse por ejemplo en forma de cetales o de tiocetales cíclicos o no cíclicos tales como dimetil o dietilcetal o etilendioxicetal, o dietiltiocetal o etilenditiocetal,

- las funciones ácido de los productos descritos anteriormente se pueden, si se desea, amidificar con una amina primaria o secundaria por ejemplo en cloruro de metileno en presencia, por ejemplo, de hidrocloruro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil) carbodiimida a temperatura ambiente

- las funciones ácido pueden protegerse por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables tales como los ésteres bencílicos o ter-

butílicos o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Principalmente, se puede proteger el NH ó 1H-pirrolo[2,3-b]piridina si es necesario con paratoluensulfonilo, fenilsulfonilo, acetilo, triisopropilsililo, terbutildimetilsililo o también trimetilsililetoximetilo.

Las reacciones a) a g) pueden realizarse, por ejemplo, como se indica más adelante.

a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las funciones carboxilo opcionales, de reacciones de esterificación o de amidificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica. Las reacciones de amidificación pueden realizarse principalmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como un derivado de carbodiimida. Como ejemplos se citan N-(3-dimetilaminopropil),

-N'-etilcarbodiimida (EDCI), N,N'-diisoproil-carbodiimida (DIC) o N,N'-diciclohexil-carbodiimida.

b) Los grupos alquiltio opcionales de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en las funciones sulfóxido o sulfona correspondientes en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como por ejemplo con perácidos como por ejemplo el ácido peracético o el ácido metacloro-perbenzoico o también con ozono, oxona, peryodato de sodio en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de metileno o dioxano a temperatura ambiente.

La obtención de la función sulfóxido puede favorecerse con una mezcla equimolar del producto que comprende un grupo alquiltio y el reactivo tal como principalmente un perácido.

La obtención de la función sulfona puede favorecerse con una mezcla del producto que comprende un grupo alquiltio con un exceso del reactivo, tal como principalmente un perácido.

c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las funciones carboxi esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como por ejemplo tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

d) Las funciones alcoxi opcionales tales como principalmente metoxi de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloruro de piridina o

también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido trifluoroacético a reflujo.

Se entiende que las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse como se ha indicado o también, llegado el caso, según otros métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

e) La eliminación de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido puede eliminarse con hidrazina.

Por ejemplo, en la patente BE 2 499 995 se encontrará una lista de los diferentes grupos protectores que se pueden utilizar.

f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica: dicha reacción de salificación puede realizarse por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por

desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibidoras de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

Se puede indicar que algunas proteínas quinasas juegan un papel central en el inicio, desarrollo y logro de los eventos del ciclo celular, las moléculas inhibidoras de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, pudiendo intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o también en la apoptosis neuronal.

Los productos de la presente invención son útiles principalmente para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden así aumentar igualmente los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

Los productos de fórmula (I de la presente invención poseen por lo tanto muy particularmente propiedades antiproliferativas.

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de

fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene particularmente por objeto, como medicamentos, los productos descritos más adelante en los ejemplos y principalmente los productos con los nombres siguientes :

- (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- - (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5 dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

- (5Z)-2-[(cicloprop lmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(iclopropilmetil)amino]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-clo o-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-butil-5-[(5-clo o-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-clo o-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-clo o-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(1-metileti)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal aceptable farmacéuticamente de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte aceptable farmacéuticamente.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender, llegado el caso, los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes

La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección que se trata, puede ser, por ejemplo, de 0 05 a 5 g por día en adultos, o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de las sales aceptables farmacéuticamente de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad caracterizada por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa.

Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es una proteína serina-treonina quinasa.

La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es CDC7.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células

mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asmas, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene más particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de células mesangiales, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación celular no controlada, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en oncología y destinado principalmente al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa principalmente el tratamiento de tumores sólidos y el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

Entre estos cánceres, interesa principalmente el tratamiento de cánceres de mama, estómago, ovarios, colon, pulmón, cerebro, faringe, sistema linfático, tracto genitourinario incluyendo vejiga y próstata, cánceres de huesos y de páncreas, muy particularmente el tratamiento de cánceres de mama, de colon o de pulmón.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con la quimioterapia o radioterapia o también en asociación por ejemplo con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados comúnmente.

Como inhibidores de quinasas, se pueden citar butirolactona, flavopiridol y 2(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

La presente invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I tales como se han definido anteriormente como inhibidores de CDC7.

La presente invención se refiere muy particularmente a los productos de fórmula (I) que constituyen los ejemplos 1 a 99 de la presente invención.

Los 99 productos siguientes ilustran así más precisamente la fórmula (I) de la presente invención sin limitarla.

En la preparación de los 99 productos en los ejemplos de la presente solicitud, se ha utilizado los dispositivos siguientes:

Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) referido a 2,50 ppm a la temperatura de 30C.

Espectro RMN 1H a 300 MHz en espectrofotómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) referidos a 2,50 ppm a la temperatura de 30C.

Análisis LC-MS-DAD-ELSD (MS : Waters ZQ; electropulverización modo +/-; Dominio de masa m/z =100-1.200; LC: Agilent HP 1100, Columna LC : X Bridge 18C Waters 3,0 x 50 mm - 2,5 µm horno LC : 60°C; caudal de la fase móvil : 1,1 ml/minuto.

Eluyentes : A : Agua + 0,1 % Ácido Fórmico, B : Acetonitrilo con el gradiente siguiente :

Tiempo	A%	B%
0,0	95	5,0
5,0	5,0	100
5,5	5,0	100
6,5	95,0	5,0
7,0	95,0	5,0.

DAD: longitud de onda considerada λ=210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85

Análisis SM-EI-CI-Introducción directa-DCI (EI=Ionización por impacto de electrones, CI : Ionización química, DCI : deposición de la muestra en filamento) (MS : Finnigan SSQ7000); Energía de los electrones : 70 eV; Dominio de masa m/z =29-900; Temperatura de la fuente de ionización =70 °C; gas reactante CI : amoniaco.

(1): Análisis LC/MS en rutina :

Detector de masa : ZQ (Waters)

LC: columna: X Bridge 18C Waters 3,0 x 50 mm - 2,5 µm; caudal =1,1 ml/minuto.

Eluyentes : A : Agua + 0,1 % Ácido Fórmico, B : Acetonitrilo con el gradiente siguiente :

Tiempo	A%	B%
0,0	95	5,0
5,0	5,0	100
5,5	5,0	100
6,5	95,0	5,0
7,0	95,0	5,0

DAD : longitud de onda considerada λ=200-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85

(2): Micro-ondas : BIOTAGE INITIATOR MICROWAVE SYNTHESIZER

Potencia máxima de irradiación 300Vatios

Se puede indicar que en los ejemplos descritos más adelante, los compuestos 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehídos (II) pueden obtenerse a partir de los derivados 1H-pirrolo[2,3-b]piridina por reacción con 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano (A. Verbiscar J. Med. Chem. 1972, 15, 149) o por reacción de Vilsmeier (M-C Viaud et al. Heterocycles. 1999, 50, 1065).

Ejemplo 1

(5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

La (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

A una suspensión de 500 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 10 cm^3 de etanol, se añaden 0,1 cm^3 de piperidina y 400 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona. La mezcla de reacción se lleva a reflujo y el sólido pasa a estar en disolución. Después de treinta minutos de calentamiento se forma un precipitado. El calentamiento se para y la mezcla de reacción se filtra a una temperatura cercana a 25°C. Se obtienen 561 mg de (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 6,80 (s: 1H); 7,20 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); de 8,26 a 8,34 (m : 2H); 8,55 (s: 1H); de 11,7 a 12,2 (m extendido: 2H); de 12,3 a 12,6 (m extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 243(-) = (M-H)(-); 245 (+) = (M+H) (+)

Ejemplo 2

(5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 182 mg de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 3 cm^3 de etanol, 117 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,1 cm^3 de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 250mg de una mezcla que contiene 60% de (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja. Las características del isómero 5Z) son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 7,26 (s: 1H); 7,30 (m: 1H); 8,24 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,58 (s: 1H); de 11,5 a 13,0 (m muy extendido: 3H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 243(-) = (M-H)(-); 245 (+) = (M+H) (+)

b) 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

El 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

A una suspensión de 1 g de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en una mezcla de 7 cm^3 de agua y 3,5 cm^3 de ácido acético, se añaden 1,4 g de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante una hora y treinta minutos. Después de volver a una temperatura cercana a 25°C, se añade agua y hielo Se produce la formación de un precipitado en forma de goma. Ésta se recoge dos veces en 20 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo

presión reducida. El resto se recoge con 5 cm^3 de acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 82 mg de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente : diclorometano/metanol (gradiente de 99/1 a 90/10 en volúmenes)], se obtienen 160 mg de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído cuyas características son las siguientes :

LC/MS (1) : Tiempo de retención : 2,69 min

Espectro de masas (1) : (ES+ : m/z= 181 [MH+]

c) La 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como se describe en C.Thibault et al : Org. Lett. 2003, 5(26); 5023.

Ejemplo 3

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 400 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 15 cm^3 de etanol, 257 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,22 cm^3 de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 320 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 6,79 (s: 1H); 8,29 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,54 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,57 (s: 1H); de 7,00 a 8,30 (m muy extendido: 2H); de 11,4 a 12,5 (m extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DA)-ELSD : 279(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

b) El 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como se describe en WO05/95400.

Ejemplo 4

(5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 140 mg de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 5 cm^3 de etanol, 90 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,08 cm^3 de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 180 mg de (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 6,57 (s: 1H); 7,20 (d, J = 8 Hz: 1H); 8,40 (s: 1H); 8,49 (d, J = 8 Hz: 1H); de 9,40 a 10,5 (m extendido: 3H)

Espectro de masas: LC-MS-DA)-ELSD : 279(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

b) El 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como se describe en WO01/98299.

Ejemplo 5

(5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 400 mg de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 15 cm^3 de etanol, 290 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,25 cm^3 de

piperidina. Después de cuatro horas de reflujo, se obtienen 463 mg de una mezcla que contiene 65% de (5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja que se utilizará tal cual para la etapa siguiente y cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,45 (s: 3H); 6,70 (s ancho: 1H); 7,12 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); 7,88 (m: 1H); 8,20 (dd, J = 1,5 y 5 Hz: 1H); 11,55 (s ancho: 1H); de 12,0 a 12,2 (m extendido: 2H

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : mezcla que contiene la estructura esperada 259(+ = (M+H)(+)

b) 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

El 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 2 pero a partir de 835 mg de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en una mezcla de 5,3 cm^3 de agua y 1,6 cm^3 de ácido acético y 1,32 g de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3 1.1~3,7~]decano. Se obtienen 580 mg de una mezcla que contiene 60% de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un sólido beige. Las características del 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído son las siguientes:

LC/MS (1) : Tiempo de retención : 1,7 min

Espectro de masas (1) : (ES+ : m/z= 161 [MH+]

c) 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b piridina

La 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

A una disolución de 2,2 g de 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 70 cm^3 de metanol, se añaden 8,2 g de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se deja con agitación a una temperatura cercana a 20°C durante cinco horas y se lleva

a reflujo durante cinco horas. El medio (o mezcla) se concentra a la mitad bajo presión reducida : se forma un precipitado. El sólido se filtra y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida, se recoge con 100 cm^3 de agua, una vez con 100 cm^3 y dos veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: heptano/acetato de etilo (gradiente de 80/20 a 40/60 en volúmenes)], se obtienen 835 mg de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Rf CCM sílice = 0,49 [eluyente: heptano/acetato de etilo (60/40 en volúmenes)]

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 133 (+) = (M+H) (+)

SM-EI: 132(+) = M(+)

d) 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

La 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

Una disolución de 2 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 20 cm^3 de tetrahidrofurano se enfría a una temperatura cercana a -70°C mediante un baño de nieve carbónica/acetona. A esta temperatura y bajo argón, se introducen gota a gota 9,2 cm^3 de una disolución en hexano de n-butillitio 1,6M. El medio (o mezcla) de reacción se deja con agitación a esta temperatura durante treinta minutos y se añaden 1,37 cm^3 de yoduro de metilo. Se deja la mezcla bajo argón, con agitación y a una temperatura cercana a -70°C durante tres horas. Después de volver calentar el medio a una

temperatura cercana a 0°C, se añaden 20 cm^3 de agua, se deja que vuelva a una temperatura cercana a 20°C y se extrae tres veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 2,2 g de 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,30 (s: 3H); 2,32 (s: 3H); 2,69 (s ancho: 3H); 6,5[illegible] (s ancho: 1H); 7,15 (s ancho: 1H); 7,17 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); 7,26 (d ancho J = 8 Hz: 1H); 7,90 (dd, J = 2 y 8 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 8 Hz: 1H); 8,08 (dd, J = 2 y 5 Hz: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 301(+) = (M+H)(+); 299 (-) = (M-H) (-)

e) 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

La 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

A una disolución de 4,72 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 110 cm^3 de tolueno se introducen, es decir, se añaden 100 mg de hidrógeno sulfato de N,N,N-tributilbutan-1-amonio y 8,75 g de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo. A la mezcla enfriada a 0°C, se añade una disolución de 20,8 g de hidróxido de sodio en 110 cm^3 de agua. La mezcla de reacción se deja con agitación, bajo argón y a una temperatura cercana a 20°C durante cuatro horas y se añaden 100 cm^3 de agua. La mezcla resultante se extrae con 200 cm^3 y después con 100 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de

magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 10,9 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Rf CCM sílice= 0,34 [eluyente: heptano/acetato de etilo (70/30 en volúmenes)]

Espectro de masas: LC-MS-DAD ELSD : 273 (+) = (M+H) (+) 295(+) = (M+Na)(+)

Ejemplo 6 (5Z)-3-metil-5-(1H pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

La (5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 225 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 10 cm^3 de etanol, 200 mg de 3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,061 cm^3 de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 271 mg de una mezcla que contiene 85% del isómero (5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona y 15% del isómero (5E) en forma de un polvo amarillo-naranja. Las características del isómero (Z son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,21 (s: 3H); 6,96 (s: 1H); 7,20 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); de 8,27 a 8,37 (m : 2H); 8,59 (d, J = 3 Hz: 1H); 12,05 (s ancho: 1H); 12,5 (s ancho: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 257(-) = (M-H)(-); 259 (+) = (M+H) (+)

Ejemplo 7

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

En un reactor para horno microondas, se introducen 100 mg de (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 1 cm^3 de etanol y 290 mg de 1-ciclopropilmetanamina. El reactor se cierra herméticamente y el medio se pone bajo irradiación con microondas durante veinte minutos a una temperatura de 140°C, y treinta minutos a una temperatura de 150°C. Después de volver a una temperatura cercana a 20°C, el precipitado formado se filtra, se lava con etanol y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 40 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,30 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,13 (m: 1H); 3,23 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 6,61 (s ancho: 1H); 7,11 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,24 (m: 1H); de 8,15 a 8,30 (m : 2H); 8,55 (d ancho, J = 7 Hz: 1H); de 9,70 a 10,7 (m extendido: 1H ; 11,6 (m extendido : 1H)

Espectro de masas: SM-EI: 28 (+) = M(+)

Ejemplo 8

(5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7 pero a partir de 190 mg de (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 4 cm^3 de etanol y 485 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de

una hora a una temperatura de 145°C bajo irradiación con microondas y treinta minutos a una temperatura de 150°C, se obtienen 100 mg de (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 0,28 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,12 (m: 1H); 3,22 (m parcialmente enmascarado : 2H); 7,10 (s ancho: 1H); 7,2? (d, J = 5 Hz: 1H); 7,37 (m: 1H); 8,18 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,58 (s ancho: 1H); de 10,25 a 10,8 (m extendido: 1H); de 12,0 a 12,6 (m extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 314(-)= (M-H)(-); 316(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

Ejemplo 9

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7 pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 4 cm^3 de etanol y 511 mg de 1-ciclopropilmetanamina, después de treinta minutos a una temperatura de 145^{0}C bajo irradiación con microondas El medio (o mezcla) se concentra y se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente : diclorometano /metanol (gradiente de 95/5 a 70/30 en volúmenes)]. Se obtienen 20 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas

características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,30 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,16 (m: 1H); 3,24 (m parcialmente enmascarado : 2H); 6,58 (s: 1H); 7,25 (m: 1H); 8,16 (s ancho: 1H); 8,22 (s ancho: 1H); 9,15 (s ancho: 1H); de 10,25 a 10,7 (m extendido: 1H); de 11,9 a 12 4 (m extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 314(-)= (M-H)(-); 316(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

Ejemplo 10

(5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 150 mg de (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 3,75 cm^3 de etanol y 383 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de quince minutos a una temperatura de 140°C, y treinta minutos a una temperatura de 150°C bajo irradiación con microondas, se obtienen 55 mg de (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,30 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,12 (m: 1H); 3,24 (t J = 6,5 Hz: 2H); 6,57 (s: 1H); 7,16 (d, J = 8 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (m extendido: 1H); 8,18 (m: 1H); 8,73 (m: 1H); de 9,80 a 10,70 (m muy extendido: 1H); de 11,5 a 12 3 (m muy extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD ELSD : 316(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

Ejemplo 11

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de una mezcla que contiene 65% de (5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 2 cm^3 de etanol y 551 mg de 1-ciclopropilmetanamina, después de quince minutos a una temperatura de 140°C y quince minutos a 145°C bajo irradiación con microondas. La mezcla obtenida se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente : diclorometano /metanol (gradiente de 98/2 a 90/10 en volúmenes)]. Se obtienen 35 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5- (2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,29 (m: 2H); 0,47 (m: 2H); 1,13 (m: 1H); 2,50 (s parcialmente enmascarado : 3H); 3,23 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 6,48 (s: 1H); 7,00 (m: 1H); 7,08 (m: 1H); 8,10 (d ancho, J = 4 Hz: 1H); 9,42 (d, J = 8 Hz: 1H); de 10,3 a 10 6 (m extendido: 1H); 11,8 (s ancho: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 294(-) = (M-H)(-); 296 (+) = (M+H) (+)

Ejemplo 12

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-

imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 4 cm^3 de etanol y 275 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de quince minutos a una temperatura de 140°C, cuarenta minutos a 150°C y cuarenta y cinco minutos a 160°C bajo irradiación con microondas, se obtienen 39 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,35 (m: 2H); 0,51 (m: 2H); 1,22 (m: 1H); 3,07 (s 3H); 3,33 (d, J = 6,5 Hz: 2H); 6,74 (s: 1H); 7,11 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); 7,55 (t, J = 6,5 Hz: 1H); de 8,20 a 8,27 (m : 2H); 8,61 (d, J = 8 Hz: 1H); 11,9 (s ancho: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD : 294(-) = (M-H)(-); 296 (+) = (M+H) (+)

Ejemplo 13 (5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H imidazol-4-ona

Preparación A del ejemplo 13

(5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2 3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

La (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 198 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 15 cm3 de etanol, se añaden 0,15 cm^3 de piperidina y 324 mg de 2-butil-3,5-dihidro-4H-

imidazol-4-ona (preparada por ejemplo según J. Org. Chem 1999, 64, 8084-8089). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante tres horas y la mezcla se concentra en vacío. La adición de un poco de etanol hace que aparezca un sólido amarillo que se filtra, se lava con 3 cm3 de diclorometano, y se seca en vacío para obtener 65 mg. Este sólido se combina con los 66 mg de sólido obtenidos mediante una reacción idéntica sobre 245 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído. Los sólidos se recogen con 20 cm^3 de agua y se extraen dos veces con 30 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para obtener 88 mg de (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin- -ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H a 400 MHz 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H) 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,18 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,28 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H)

Preparación B del ejemplo 13

(5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

Una mezcla de 0,32 g de 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta, 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, y 0,14 cm^3 de piperidina y 15 cm^3 de etanol se lleva a reflujo durante cuatro horas. El sólido

amarillo se filtra, se lava con un poco de cloruro de metileno y se seca en vacío para obtener 65 mg de (5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

Una disolución de 63 mg de sosa en 2 cm^3 de etanol se añade lentamente a 0,2 g de hidrocloruro de metil glicinato a -10°C. Después de 5 min, se añade una disolución de 0,18 g de pentanimidoato de metilo en 5 cm^3 de tolueno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min. El pH se ajusta a pH 7 con una disolución de HCl 1M. La mezcla obtenida se concentra en vacío a temperatura ambiente. El residuo se recoge en diclorometano y se filtra el sólido insoluble. La evaporación del filtrado proporciona 0,32 g de 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El pentanimidoato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

Una disolución de potasa 6M (10,6 cm^3) se añade lentamente a una disolución de 0,3 g de hidrocloruro de pentanimidoato de metilo en 5 cm^3 de éter a -10°C. La mezcla se agita 10 min y se extrae con éter (2x20 cm^3). Las fases orgánicas se lavan con agua (20 cm^3), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para obtener 179 mg de pentanimidoato de metilo.

d) El hidrocloruro de pentanimidoato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 30 min en una disolución de 5 cm^3 de butano carbonitrilo en una mezcla de metanol (2,1 cm^3) y éter (5 cm^3), enfriada a -10°C. Se deja que la temperatura vuelva a 0°C y se pone la mezcla de reacción en la nevera durante una noche. La disolución se concentra para obtener 6,9 g de hidrocloruro de pentanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Análisis UPLC-MS-DAD-ELSD (MS= Quattro Premier XE Waters; electropulverización +/-; dominio de masa m/z=100-1.100; UPLC Waters; columna Acquity UPLC BeH C18 1,7 μm

3mm.50mm; horno UPLC=70°C, caudal=0,7 ml/minuto.

Eluyentes : A= Agua +0,1% Ácido Fórmico B=Acetonitrilo+0 ,1 % Ácido Fórmico con el gradiente :

Tiempo	A%	B%
0	95	5
5	0	100
5,5	95	5

6,0 95 5

DAD longitud de onda considerada λ=210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85; temperatura de nebulización=35°C; presión de nebulización=3,7bares

Ejemplo 14

(5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 655 mg de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 6 cm^3 de etanol, 340 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,28 cm^3 de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 700 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 6,82 (s, 1H); 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H); de 11,6 a 12,3 (m muy extendido, 2H); 12,6 (m extendido, 1H).

Espectro de masas : HPLC-MS-DAD-ELSD :323(+)=(M+H)(+); 321(-)=(M-H)(-) (1 átomo de bromo Br presente).

b) El 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

A una suspensión de 3,35 g de cloruro de aluminio en 50 cm^3 de diclorometano, se introducen a 0°C, 0,93 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. La mezcla de reacción se

deja con agitación durante 15 minutos, y se introducen gota a gota 1,4 cm^3 de dicloro(metoxi)metano. La mezcla de reacción se deja con agitación durante tres horas a 0°C, y se diluye a 0°C mediante la adición de 5 cm^3 de metanol. La mezcla obtenida se vierte en una mezcla de 100 cm^3 de agua-hielo, y se lleva a pH básico mediante la adición de sosa 5M. Las fases se separan, la fase diclorometano se lava con agua, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. Los dos extractos se juntan y se lavan con agua se secan sobre sulfato de sodio y se juntan con la fase orgánica diclorometano anterior. Después de concentrar en vacío se obtienen 0,61 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3 b]piridina-3-carbaldehído en forma de polvo ocre cuyas características son las siguientes :

- Espectro RMN de ^1H a 40 MHz : 8,44 (d, J = 2Hz, 1H); 8,51 (m, 2H); 9,92 (s, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención : 3,08 min, LC-MS-DAD-ELSD : 223(-)=(M-H)(-); 225(-)=(M+H)(+) (1 Br presente).

c) La 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como se describe en D.Mazéas et al : Heterocycles. 1999, 50(2); 1065-1080.

Ejemplo 15

(5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse

como en el ejemplo 1 pero a partir de 160 mg de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 4 cm^3 de etanol, 110 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,09 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 220 mg de (5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz 3,87 (s, 3H); 6,86 (s, 1H); 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,50 (s, 1H); 11,84 (s ancho, 1H) 12,30 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,60 min, LC-MS-DAD-ELSD : 273(-)=(M-H)(-); 275 +) = (M+H)(+).

b) El 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como se describe en D.Mazéas et al : Heterocycles. 1999, 50(2); 1065-1080.

Ejemplo 16

(5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 135 mg de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 3 cm^3 de etanol, 70 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,06 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 180 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en

forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Punto de fusión : 265-270°C

Espectro RMN ^1H a 400MHz : 6 84 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H); de 10,0 a 11,5 m muy extendido, 3H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,49 min; LC-MS-DAD-ELSD: 319(-)=(M-H)(-); 321(+)=(M+H (+).

b) El 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

En un tubo para microondas se introducen 500 mg de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, 13 cm^3 de dioxano, 3,7 cm^3 de agua, 2,9 g de carbonato de cesio, 340 mg de ácido fenilborónico, 160 mg de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II). La mezcla de reacción se irradia con microondas durante treinta minutos a 140°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 50 cm^3 de agua. La mezcla obtenida se extrae dos veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de sodio, y se llevan a sequedad en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con un eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente diclorometano/acetato de etilo de 90/10 a 50/50 en volúmenes) para proporcionar 377 mg de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 7,41 (tt, J = 1 y 7,4 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 7,73(d, J=7,4 Hz, 2H); 8,51 (s, 1H); 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,66 (d, J=2,3 Hz); 9,97 (s, 1H); 12,77 (sl, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,38 min; LC-MS-DAD-ELSD : 221 (-)=(M-H)(-); 225 +)=(M+H)(+).

Ejemplo 17

(5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 500 mg de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído bruto titulado al 65%, 362 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 106 mg de piperidina en 15 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta a reflujo de etanol durante cuatro horas bajo argón, y se enfría a 0°C mediante un baño de hielo durante diez minutos. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener 685 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención 2,83 min, 259(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^1H a 400 Hz : 2,42 (s: 3H); 6,73 (sl : 1H); 8,10 (d, J = 2Hz : 1H); 8,15 (d, J = 2Hz : 1H); 8,49 (s: 1H); 11,5-12,1 (masivo : 2H); 12,26 (se, 1H).

b) El 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la forma siguiente :

A una suspensión de 1 g de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en una mezcla de 10 cm^3 de agua y 5 cm^3 de ácido acético se añaden 1,6 g de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. La mezcla se lleva a reflujo bajo argón durante cuatro horas y treinta minutos, se añaden 30 cm^3 de agua en la mezcla en caliente y se deja que vuelva a temperatura ambiente con agitación durante la noche La mezcla se extrae tres veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y se lavan 3 veces con 50 cm^3 de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida para obtener 610 mg de una mezcla que contiene 65% (por RMN) de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo amarillo en el que las características del producto mayoritario son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención : ,79 min, 161(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^1H a 400 Hz : 2,41 (s: 3H); 8,21 (d, J = 2Hz : 1H); 8,22 (d, J = 2Hz: 1H); 8,40 (s: 1H); 9,90 (s: 1H); 12,5-12,7 (se: 1H).

c) La 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la forma siguiente :

A una suspensión de 7,5 g de 5-metil-3-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina en 170 cm^3 de NMP se añaden 7 g de terc-butanolato de potasio. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante seis horas treinta minutos bajo argón y se deja que vuelva a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte lentamente en 740 cm^3 de una disolución acuosa

saturada en cloruro de amonio y los insolubles se filtran sobre celite. El filtrado se extrae tres veces con 500 cm^3 de acetato de etilo y las fases orgánicas juntas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en acetato de etilo La disolución obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida para obtener 2,6 g de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención 0,85 min, 133(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^1H a 400 Hz : 2,38(s : 3H); 6,35(dd, J = 1,5, 3Hz : 1H); 7,38 (dd, J = 2,5, 3Hz : 1H), 7,73 (dl, J = 1Hz : 1H); 8,2 (d, J = 2Hz : 1H); 11,42 (se, 1H).

d) La 5-metil-3-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina puede prepararse de la forma siguiente :

Una suspensión de 1 g de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina con 204 mg de CuI y 250 mg de cloruro de litio en 30 cm^3 de dimetilformamida se pone bajo argón y con agitación. Se introducen sucesivamente 3,7 cm^3 de trietilamina, 195 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) y 800 mg de trimetilsililacetileno. La mezcla se calienta a 48°C durante veintidós horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida, y el resto se recoge en una mezcla de 30 cm^3 de acetato de etilo y 30 cm^3 de agua. Un material insoluble marrón se filtra sobre celite. Las fases se separan y la fase orgánica se lava dos veces con 30 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae con 30 cm^3 de acetato de etilo y

todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: n-hexano/acetato de etilo (gradiente de 5/95 a 40/60 en volúmenes)], para proporcionar 353 mg de 5-metil-3-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención 1,28 min, 205(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^{1}H a 400 Hz 0,20 (m: 9H); 2,10 (s: 3H); 5,90 (se : 2H); 7,40 (s: 1H) 7,85 (se : 1H).

Ejemplo 18

(5Z)-2-tioxo-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}imidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-2-tioxo-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}imidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 174 mg de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 6 cm^3 de etanol, 94 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,03 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y treinta minutos de reflujo, se obtienen 148 mg de una mezcla que contiene 80% de (5Z)-2-tioxo-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}imidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja del que las características del compuesto mayoritario son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención 1,28 min; 313(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 6,98 (s, 1H); 8,52 (d, J = 2 Hz, 1H); 8,66 (d, J = 2Hz, 1H); 9,07 (s, 1H); 12,00 (s ancho, 1H).

b) El 5-trifluorometil 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

En una mezcla de 820 mg de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 6 cm^3 de agua y 3 cm^3 de ácido acético, se introducen 926 mg de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~ decano. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante dos horas y treinta minutos. Se añaden 6 cm^3 de agua a la mezcla en caliente. Después de volver a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla se extrae con acetato de etilo (40 cm^3). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente 20-100% acetato de etilo en heptano) para obtener 123 mg de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención 3,.4 min; 215(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,89 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 13,17 (s ancho, 1H).

c) La 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

Una disolución de 3,4 g de 5-trifluorometil-3-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina y 2,96 g de ter-butilato de potasio en 55 cm^3 de N-metilpirrolidinona se calienta a 90°C durante tres horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre 250 cm^3 de agua saturada con cloruro de amonio. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100 cm^3). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El resto se recoge lentamente con agua y la suspensión resultante se filtra. El sólido se seca en vacío para obtener 1,58 g de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un polvo marrón cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención 3,55 min; 187(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 6,63 (dd, J = 1,7 y 3,5 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 2,2 y 3,5 Hz, 1H); 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 12,16 (s ancho, 1H).

d) La 5-trifluorometil-3-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

Una mezcla de 6,68 g de 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil-piridina, 11,7 g de cloruro de litio, 0,88 g de yoduro de cobre, 11,7 g de trietilamina, 0,85 g de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) y 3,4 g de trimetilsililacetileno en 60 cm^3 de dimetilformamida se calienta a 48°C durante veintitrés horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El

residuo se recoge con 200 cm^3 de agua y 200 cm^3 de acetato de etilo. Los insolubles se filtran y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice [eluyente : acetato de etilo /heptano (gradiente de 0/100 a 30/70 en volúmenes)], para obtener 3,42 g de 5-trifluorometil-3-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención : 4,94 min; LC-MS-DAD-ELSD : 259(+)= (M+H)(+).

e) La 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil-piridina puede prepararse de la manera siguiente :

Una mezcla de 4,0 g de 2-amino-5-trifluorometil-piridina y 6,2 g de N-yodo succinimida en 110 cm^3 de ácido acético se calienta a 70°C durante tres horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El resto se recoge lentamente con 60 cm^3 de agua saturada con bicarbonato de sodio y 60 cm^3 de agua. El sólido que precipita se filtra y se seca en vacío para obtener 6,68 g de 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil-piridina en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS : tiempo de retención : 3,72 min; LC-MS-DAD-ELSD : 289(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 19

(5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-fluor)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 265 mg de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, 13 cm^3 de etanol, 190 mg de 2-tioxo midazolidin-4-ona y 0,16 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 327 mg de (5Z) 5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN ^1H a 400MHz : 8,81 (s, 1H); 8,30 (m, 2H); 8,60 (s, 1H); 11,93 (s ancho, 1H); 12,57 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,91 min; LC-MS-DAD-ELSD : 261 (-)=(M-H)(-); 263(+)=(M+H)(+).

b) El 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 2 pero a partir de 545 mg de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en una mezcla de 3,4 cm^3 de agua y 1,6 cm^3 de ácido acético, y 545 mg de 1,3,5,7,-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]-decano. Se obtienen 265 mg de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un sólido beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz 8,15 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H); 8,36 (dd, 1,8 y 3 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 9,90 (s, 1H); 12,79 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención : 2,59 min; LC-MS-DAD-ELSD 163 (-)=(M-H)(-); 165(+)= M+H)(+).

c) La 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como se describe en WO2005/103050.

Ejemplo 20

3-[(Z)-(5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-iliden)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo

a) El 3-[(Z)-(5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-iliden)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 173 mg de 3-formil-1H-pirrolo[2,3]piridin-5-carbonitrilo, en 7,4 cm^3 de etanol, 122 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona, y 0,05 cm^3 de piperidina. Después de tres horas de reflujo, se obtienen 200 mg de 3-[5-oxo-2-tioxoimidazolidin-(4Z)-ilidenmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo en forma de polvo naranja, cuyas características físicas son las siguientes :

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,86; LC-MS-DAD-ELSD : 270(+)=(M+H)(+).

Espectro de RMN 1H a 400 MHz : 6,84 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 12,17 (s ancho, 1H).

b) El 3-formil-1H-pirrolo[2,3]piridin-5-carbonitrilo puede prepararse como el ejemplo 2, pero a partir de 860 mg de 1H-pirrolo[2,3]piridin-5-carbonitrilo en una mezcla de 15 cm^3 de agua y 4,8 cm^3 de ácido acético, y 1,26 g de tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. Se obtienen 275 mg de 3-formil-1H-pirrolo[2,3]piridin-5-carbonitrilo en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz 8,66 (s, 1H); 8,77 (m, 2H); 9,98 (s, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,39 min; LC-MS-DAD-ELSD : 170(-)=(M-H)(-); 172(+)=(M+H)(+).

c) El 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo puede prepararse como se describe en WO2004/078756.

Ejemplo 21

(5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 63 mg de 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 2 cm^3 de etanol, 32 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,03 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 70 mg de (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 6,71 (s, 1H); 6,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,47 (s, 1H), 11,70 (s ancho, 3H); 12,29 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,55 min; LC-MS-DAD-ELSD 334 (-)=(M-H)(-); 336(+)=(M+H)(+).

b) El 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 14 pero a partir de 1,6 g de cloruro de aluminio en suspensión en 25 cm^3 de diclorometano, 0,5 g de N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina, y 1,1 cm^3 de dicloro(metoxi)metano. Después de una hora treinta minutos de reacción e hidrólisis de la mezcla de reacción, se obtienen 180 mg de un producto bruto que se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con el eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente de 80/20 a 50/50 en volúmenes). Se obtienen 70 mg de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de polvo ocre cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz 6,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 8,17 (m, 3H); 8,36 (s, 1H); 9,86 (s, 1H), 12,56 (s ancho, 1H).

LC-MS-DAD-ELSD : 236(-)=(M-H)(-);237(+)=(M+H)(+).

c) La 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como en el ejemplo 5, pero a partir de 1,34 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina en 30 cm^3 de metanol, y 4,15 g de potasa, durante tres horas a temperatura ambiente. Después de tratar la mezcla de reacción, se obtienen 0,63 g de 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz 6,35 (d, J = 3,5Hz, 1H); 6,69 (t, J = 7,5Hz, 1H); 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (s ancho, 1H); 7,70 (d, J = 2,6

Hz, 1H) 7,83 (s, 1H); 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,45 (s ancho, 1H).

LC/MS tiempo de retención 3.22 min; LC-MS-DAD-ELSD208(-)=(M-H)(-); 210(+)=(M+H)(+).

d) La 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina puede prepararse de la manera siguiente:

En un reactor para horno microondas, se introducen 750 mg de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 19 cm^3 de tolueno, 54 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 970 mg de carbonato de cesio, 280 mg de anilina y 40 mg de tri(dibencilidenacetona)dipaladio(0). El reactor se pone bajo irradiación en un horno microondas, durante cuarenta y cinco minutos a 150°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y se lleva a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. El resto marrón se junta con dos restos obtenidos de forma similar y se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con el eluyente diclorometano para proporcionar 1,34 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina en forma de un polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 4,58 min; LC-MS-DAD-ELSD; 364(+)=(M+H)(+).

e) La 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

A 41 cm^3 de tolueno se añaden, 1,63 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3- b]piridina, 30 mg de tetrabutil amonio hidrógenosulfato, 1,81 g de cloruro de tosilo y 4,3 g de sosa en pastillas en disolución en 40 cm^3 de agua. Después de cuatro horas con agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 50 cm^3 de agua. La mezcla obtenida se extrae con 50 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se lleva a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. Se obtienen 2,4 g de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de polvo blanco cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 4,70 min; LC-MS-DAD-ELSD 353(+)=(M+H)(+) (1 átomo de bromo Br presente).

Ejemplo 22

(5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 140 mg de 5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 4,5 cm^3 de etanol, 75 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,0 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 160 mg de (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,68 min; LC-MS-DAD-ELSD 328(-)=(M-H)(-); 230(+)=(M+H)(+).

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 3,16 (m, 4H); 3,78 (m, 4H); 6,88 (s, 1H); 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,78 (s ancho, 1H); 12,09 (s ancho, 1H); 12,23 (s ancho, 1H).

b) El 5-morfolin-4-il 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 14 pero a partir de 2 g de cloruro de aluminio en suspensión en 50 cm^3 de diclorometano, 0,59 g de 5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 0,8 cm^3 de dicloro(metoxi)metano. Después de una hora treinta minutos de reacción e hidrólisis de la mezcla de reacción, se obtienen 140 mg de 5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 2,35 min; LC-MS-DAD-ELSD 230 (-)=(M-H)(-); 232 (+)=(M+H)(+).

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 3,12 (m, 4H); 3,78 (m, 4H); 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,87 (s, 1H); 12,48 (s ancho, 1H).

c) La 5-morfolin-4il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como el ejemplo 5, pero a partir de 1,18 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 33 cm^3 de metanol y 3,7 g de potasa en pastillas. Después de tratar la mezcla de reacción, se obtienen 0,59 g de 5-morfolin-4-il-1H-

pirrolo[2,3-b]piridina, en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 3,05 (m, 4H); 3,77 (m, 4H); 6,32 (dd, J = 2 y 3,2 Hz, 1H ; 7,36 (dd, J = 2 y 3,2 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H ; 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 11,35 (s ancho, 1H).

LC/MS tiempo de retención 1,27 min; LC-MS-DAD-ELSD : 204(+)=(M+H)(+).

d) La 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como en el ejemplo 21 pero a partir de 62 cm^3 de tolueno, 2,6 g de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 3,35 g de carbonato de cesio, 170 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfin)xanteno, 0,9 g de morfolina y 130 mg de tri(dibencilidenacetona)-dipaladio(0). El reactor se pone bajo irradiación en un horno microondas, durante una hora a 150°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y se lleva a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. El resto marrón obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con el eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente de 100 a 90/10 en volumen) para proporcionar 1,18 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 3,96 min; LC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 23

(5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 55 mg de 5-bencil-4il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 1,8 cm^3 de etanol, 27 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,023 cm^3 de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 60 mg de (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 4,06 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,17 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 7,29 (m, 4H); 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,49 (s, 1H); 11,35 (s ancho, 1H); 12,26 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,66 min; LC-MS-DAD-ELSD : 333(-)=(M-H)(-); 335(+)=(M+H)(+).

b) El 5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 16, pero a partir de 260 mg de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, en 4,7 cm^3 de tetrahidrofurano y 2,5 cm^3 de agua, 680 mg de carbonato de cesio y 55 mg de 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio(II). Después de cuarenta y cinco minutos de irradiación a 150°C, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla agua/acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y la fase acuosa

se vuelve a extraer 2 veces con 50 cm^3 de una mezcla diclorometano/metanol 90/10 en volumen. La fase diclorometano se seca sobre sulfato de sodio y se junta con las fases orgánicas anteriores antes de concentrarlas en vacío en un evaporador giratorio. El resto marrón se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con un eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente diclorometano/acetato de etilo de 90/10 a 50/50 en volúmenes) para proporcionar 55 mg de 5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 4,09 (s, 2H); 7,19 (m, 1H); 7,28 (m, 4H); 8,22 (d, J = 2 1 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,42 (s, 1H); 9,87 (s, 1H); 12,61 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,61 min; LC-MS-DAD-ELSD: 235 (-)=(M-H)(-); 237(+)=(M+H (+).

c) El 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

A 10 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, se añaden a 0°C 1 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b piridina-3-carbaldehído y 0,27 g de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se mantiene quince minutos con agitación a 0°C antes de añadir 1,87 g de cloruro de tosilo en disolución en 1,7 cm^3 de tetrahidrofurano. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a temperatura ambiente durante dos horas con agitación. La mezcla de reacción se vierte en 100 cm^3 de agua helada. La mezcla obtenida se extrae dos veces

con 100 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, y se llevan a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. Se obtienen 1,32 g de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC-MS-DAD-ELSD : 381(+)=(M+H)(+) (1 átomo de bromo Br presente).

Ejemplo 24

(5E/Z)-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

La (5E/Z)-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 75 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 3,5 cm^3 de etanol, 98 mg de 2-tioxoimidazolidin-3-fenil-4-ona (SIGMA) y 0,02 cm^3 de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 151 mg de una mezcla 50/50 de (5Z/E)-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 7,01 (s, 0,5H); 7,11 (s, 0,5H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 0,5H); 7,28 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 0,5H); 7,39 (m, 2H); de 7,42 a 7,58 (m, 3H); 8,13 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 0,5H); 8,33 (m, 1,5H); 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H); 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H); de 12,2 a 12,6 (m, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 321(+ =(M+H)(+); 319(-)=(M-H)(-) (mezcla de isómeros 50/50).

Ejemplo 25

(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 278 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm^3 de etanol y 992 mg de azepan. Después de una hora a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 92 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 310-320°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,53 (m, 4H); 1,78 (m ancho, 4H); 3,63 (m extendido, 4H); 6,58 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,21 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 344(+)=(M+H)(+); 342(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 26

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperazin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 167 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2 cm^3 de etanol y 973 mg de 4-fenilpiperacina. Después de una hora a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 182 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 340-350°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,29 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,75 (m, 4H); 6,70 (s, 1H); 6,82 (J = 7,5 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 11,2 (s ancho, 1H); 12,2 (s ancho, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 407(+)/...= M+H)(+)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 27

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-pirrolidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-pirrolidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a

partir de 223 mg de (5Z -5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm^3 de etanol y 569 mg de pirrolidina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 186 mg de (5Z -5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-pirrolidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350-360°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,94 (m, 4H); 3,52 (m ancho, 4H); 6,59 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,15 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 316(+)/...=(M+H)(+)/...; 314(-)/...=(M-H)(-)/...

Ejemplo 28

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-morfolin-4-il 3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-morfolin-4-il 3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 139 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm^3 de etanol y 436 mg de morfolina. Después de dos horas a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 92 mg de

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-morfolin-4-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,59 (m, 4H); 3,70 (m, 4H); 6,70 (s, 1H); 8,22 (m, 1H); 8,94 (m extendido, 1H); 11,15 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H).

Ejemplo 29

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7 pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 4 cm^3 de etanol y 525 mg de 2-metilpropilamina. Después de cuarenta y cinco minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 89 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 325-330°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,93 (m, 1H); 3,19 (t, J = 6 Hz, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,21 (s ancho 1H); 8,11 (s, 1H); 8,21 (s ancho, 1H); 9,25 (m

extendido, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 318(+)/...=(M+H)(+)/...; 316(-)/...=(M-H)(-)/... (1 Cl presente).

Ejemplo 30

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 195 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm^3 de etanol y 596 mg de piperidina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 152 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 315-320°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,51 a 1,70 (m, 6H); 3,59 (m, 4H); 6,61 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,01 (m extendido, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,1 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 330(+)/...=(M+H)(+)/...; 328(-)/...=(M-H)(-)/... (1 Cl presente).

Ejemplo 31

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 63 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1 cm^3 de etanol y 187 mg de N-metil-(2-metil)propilamina. Después de quince minutos a una temperatura de 160°C, treinta minutos a 170°C, y una hora treinta minutos a 180°C bajo irradiación con microondas, la mezcla se concentra en vacío. El resto se recoge con cloruro de metileno y el sólido se filtra para obtener 30 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 2,04 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 2H); 6,59 (s, 1H); 8,13 (s ancho, 1H); 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,20 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 332(+)/...=(M+H)(+)/...; 330(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 32

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(dimetilamino)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(dimetilamino)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 279 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm^3 de etanol y 2 cm^3 de disolución de dimetilamina al 33% en etanol. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 220 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(dimetilamino)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,10 (s, 6H); 6,60 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,09 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 290(+)/...= M+H)(+)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 33

(5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-brom>-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropi:metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepar.rse como en el ejemplo 7, pero a partir de 860 ng de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)me tilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 14), 8 cm^3 de etanol y 1,89 g de 1-ciclopropilmetanamina. Despu:s de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo ir: adiación con microondas y de filtrar el sólido, se obti:nen 500 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridi:n-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarill: claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,30 (m, 2H); 0,49 (m, 2H); 1,17 (m, 1H); 3,38 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,59 (s, 1H); 7,23 (m ancho, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,32 (m ancho, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 360(+)=(M+H)(+); 358(-)=(M-H)(-) (1 átomo de bromo Br presente).

Ejemplo 34

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-

tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 15), 3 cm^3 de etanol y 519 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 130°C y diez minutos a 140°C bajo irradiación con microondas, la mezcla se concentra en vacío. El resto se purifica mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100; 5µ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], para obtener 58 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un liofilizado amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 280-286°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,28 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); de 3,25 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,62 (s, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,11 (m, 1H); 8,40 (m, 1H); 10,35 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 312(+)=(M+H)(+); 310(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 35

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 250 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 19), 4 cm^3 de etanol y 678 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 73 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 312°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,27 (m extendido, 1H); 8,22 (m, 2H); 8,76 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 10,45 (s extendido, 1H); 12,05 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 300(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 36

(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-azepan-1-il 5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 60 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 19), 0,6 cm^3 de etanol y 227 mg de azepan. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 22 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-

3-il)metiliden]-3,5-dihidro- H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 299°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,44 a 1,87 (m, 8H); 3,62 (m extendido, 4H); 6,59 (s, 1H); 8,21 (s ancho, 2H); 8,77 (m extendido, 1H); 11,0 (m muy extendido, 1H); 12,05 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 328(+)=(M-H)(+).

Ejemplo 37

3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

El 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de 3-[(Z)-(5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-iliden)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (ejemplo 20), 2 cm^3 de etanol y 528 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 140°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 58 mg de 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 335°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,30 (m, 2H); 0,49 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); de 3,15 a 3,40 (m enmascarado, 2H); 6,60 (s, 1H); 7,40 (s ancho, 1H); 8,25 (s ancho, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,53 (s ancho, 1H); 10,7 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 307(+)=(M+H)(+); 305(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 38

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 140 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 3 cm^3 de etanol y 311 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de cuarenta y cinco minutos a una temperatura de 140°C y treinta minutos a 150°C bajo irradiación con microondas, el sólido se filtra y se purifica mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100; 5μ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], para obtener 11 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,22 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 1,11 (m, 1H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,15 (m ancho 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H ; 7,77 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,17 (s ancho, 1H); 8,53 (s ancho, 1H); 9,17 (m extendido, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 12,0 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 39

(5Z)-2-morfolin-4-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-morfolin-4-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm^3 de etanol y 544 mg de morfolina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 160 mg de (5Z)-2-morfolin-4-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 361°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 3,50 a 3,75 (m, 8H); 6,80 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,21 (s, 1H); 8,57

(d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,12 (s ancho, 1H); 11,15 (m extendido, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 374(+)=(M-H)(+); 372(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 40

(5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm^3 de etanol y 531 mg de piperidina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 137 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 307°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,50 a 1,69 (m, 6H); 3,59 (m, 4H); 6,71 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,20 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 372(+)=(M+H)(+); 370(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 41

(5Z)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm^3 de etanol y 625 mg de 4-metilpiperacina. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 140 mg de (5Z)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 304°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,23 (s, 3H); 2,40 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 6,78 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,15 (s ancho, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 387(+)=(M+H)(+); 385(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 42

(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm^3 de etanol y 619 mg de azepan Después de cuarenta minutos a una temperatura de 100°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 90 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 302°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,47 a 1,78 (m, 8H); de 3,53 a 3,78 (m extendido, 4H); 6,69 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,53 s ancho, 1H); 9,18 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 386(+)=(M+H)(+); 384(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 43

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-

tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm^3 de etanol y 661 mg de 1-ciclopropilmetilamina. Después de treinta y cinco minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 61 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 319-320°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,16 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,59 (s, 1H); 7,19 (m extendido, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 10,25 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 296(+)=(M+H)(+); 294(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 44

(5Z)-2-[(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm^3 de etanol y 680 mg de 2-metilpropilamina Después de treinta y cinco minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 95 mg de (5Z)-2-[(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 338-339°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 1,94 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,19 (t ancho, J = 6,0 Hz, 2H); 6,58 (s, 1H); 7,15 (m extendido, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,51 (s ancho, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 11,75 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 298(+)=(M-H)(+); 296(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 45

(5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm^3 de etanol y 791 mg de piperidina. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 138 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 320-321°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,53 a 1,69 (m, 6H); 2,39 (s, 3H); 3,58 (m, 4H); 6,61 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,14 (s ancho, 1H); 8,39 (m extendido, 1H); 11,0 (m muy extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 310(+)=(M+H)(+); 308(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 46

(5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm^3 de etanol y 1,51 g de 4-fenilpiperacina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas, el sólido se filtra y se recoge en 50 cm^3 de etanol, se filtra y se seca en vacío para obtener 166 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 331-332°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,41 (s, 3H); 3,27 (m, 4H); 3,73 (m, 4H); 6,69 (s, 1H); 6,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H);

8,10 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 11,15 (m muy extendido, 1H); 11,9 (s, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 387(+)=(M+H)(+); 385(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 47

(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-meti .-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4 I-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5 dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-meti]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazol din-4-ona (ejemplo 17), 4 cm^3 de etanol y 922 mg de azepan. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 34 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-meti .-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4[-imidazol-4-ona en forma de un polvo marrón cuyas caracte ísticas son las siguientes:

Punto de fusión : 324-326°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,54 (m, 4H); 1,76 (s ancho, 4H); 2,39 (s, 3H); 3,62 (s ancho, 4H); 6,57 (s, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,51 (s ncho, 1H); 10,72 (s ancho, 1H); 11,77 (s ancho, 1H).

Ejemplo 48

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)ami o]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 70 mg de (5Z)-2-tioxo-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}imidazolidin-4-ona (ejemplo 18), 3 cm^3 de etanol y 159 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 32 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,27 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); 3,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,62 (s, 1H); 7,33 (m extendido, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,57 (s ancho, 1H); 9,71 (m extendido, 1H); 10,6 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 350(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 49

(5Z)-2-azepan-1-il-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5 dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 70 mg de (5Z)-2-tioxo-5-{[5-

(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}imidazolin-4-ona (ejemplo 18), 3 cm^3 de etanol y 222 mg de azepan. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 22 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 340°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,53 (m, 4H); 1,74 (m ancho, 4H); de 3,40 a 3,90 (m extendido, 4H); 6,61 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,56 (s ancho, 1H); 9,77 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 378(+)=(M+H)(+); 376(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 50

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 70 mg de (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 21), 1 cm^3 de etanol y 148 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas el sólido amarillo precipitado en la mezcla de reacción se

filtra para obtener 18 mg de (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,16 (m, 2H); 0,39 (m, 2H); 1,01 (m, 1H); 3,08 (t J = 6,0 Hz, 2H); 6,54 (s, 1H); 6,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,03 (m extendido, 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,91 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 10,3 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,55 min; HPLC-MS-DAD-ELSD : 371(+)=(M+H)(+); 373(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 51

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 160 mg de (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 22), 2 cm^3 de etanol y 345 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de una hora a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas el sólido amarillo precipitado en la mezcla de reacción se filtra para obtener 100 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-

imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características físicas son las siguientes :

Punto de fusión : 331°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,12 (m, 1H); 3,13 (m 4H); 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,79 (m, 4H); 6,61 (s H); 7,11 (m ancho, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,38 (s ancho, 1H); 10,3 (m extendido, 1H); 11,7 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 367=(M+H)(+); 365(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 52

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

En un reactor para horno microondas, se introducen 150 mg de (5Z)-5-[(5-brom)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (ejemplo 33), 4,8 cm^3 de dioxano, 1,2 cm^3 de agua, 80 mg de ácido tiofen-3-borónico, 540 mg de carbonato de cesio y 15 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio(II). El reactor se sella y se pone bajo irradiación 2 veces durante treinta minutos a 145°C. Después de volver a añadir 80 mg de ácido tiofen-3-borónico y 14 mg de catalizador, la mezcla de reacción se irradia de nuevo durante 30 minutos a 150°C. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se recoge con 20 cm^3

de agua y 20 cm^3 de acetato de etilo. Se filtran 85 mg de un insoluble. El filtrado se decanta y se vuelve a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 92 mg de un sólido marrón. Los dos restos sólidos aislados que contienen el producto esperado se juntan y se purifican mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100; 5µ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], para obtener 25 mg de (5Z)- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo marrón cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN ^1H a 400MHz : 0,29 (m, 2H); 0,49 (m, 2H); 1,16 (m, 1H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,19 (m ancho, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,91 (s ancho, 1H); 8,19 (s ancho, 1H); 8,4 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,07 (s ancho, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 11,95 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M-H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 53

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(4-piperacin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(4-piperacin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

Se agitan a temperatura ambiente 140 mg de 4-(4-{3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperacin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 3 cm^3 de una disolución 4M de ácido clorhídrico en dioxano durante dos horas. El precipitado formado se filtra y se purifica en 5 g de columna SCX con una elución con metanol y después una disolución 2M de amoniaco en metanol, para obtener 22 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(4-piperacin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,25 (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 1,12 (m, 1H); 2,91 (m, 4H); 3,13 (m, 4H); de 3,20 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,15 (m extendido, 1H); 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (s, 1H); 8 48 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 9,05 (s ancho, 1H); 10,35 (m extendido, 1H); 11,95 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 442(+)=(M-H)(+).

b) El 4-(4-{3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperacin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse como en el ejemplo 52, pero a partir de 80 mg de (5Z -5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-

dihidro-4H-imidazol-4-ona (ejemplo 33) en 2,4 cm^3 de dioxano y 0,8 cm^3 de agua, 100 mg de ácido (4-{4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperazin-1-il}fenil)borónico, 280 mg de carbonato de cesio y 15 mg de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II). Se obtienen 110 mg de 4-(4-{3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperacin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de polvo cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de ^1H a 400MHz : 0,25 (s ancho, 2H); 0,44 (s ancho, 2H); 1,12 (s ancho, 1H); 1,45 (s, 9H); 3,17 (m, 4H); 3,27 (parcialmente enmascarado, 2H); 3,49 (m, 4H); 6,68 (s, 1H); 7,06 (d ancho, J = 7,8 Hz, 2H); 7,17 (s ancho, 1H); 7,64 (d ancho, J = 7,8 Hz, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 9,05 (s ancho, 1H); 10,40 (s ancho, 1H); 11,94 (s ancho, 1H).

Rf: 0,24 (eluyente diclorometano/acetato de etilo 90/10).

LC-MS-DAD-ELSD : 540 (-)=(M-H)(-);542(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 54

(5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 60 mg de (5Z)-5-[(5-bencil-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 23), 1 cm^3 de etanol y 13 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 31 mg de (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 315-318°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,28 (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 1,14 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); de 7,11 a 7,33 (m, 5H) 8,11 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 10,1 (m extendido, 1H); 11,85 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 372(+)=(M+H)(+); 370(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 55

(5Z)-2-amino-3-[3-(dimetilamino)propil]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-amino-3-[3-(dimetilamino)propil]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 351 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm^3 de etanol y 1,47 g de 3-dimetilamino-propilamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 150°C bajo irradiación con microondas,

y de concentrar en vacío y recoger el resto en cloruro de metileno, la filtración del sólido proporciona 8 mg de (5Z)-2-amino-3-[3-(dimetilamino)propil]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 1,67 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,11 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,33 (s ancho, 2H); 8,24 (m, 2H); 8,59 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 313(+)=(M+H)(+); 311(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 56

(5Z)-2-amino-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-amino-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 310 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm^3 de etanol y 310 mg de 3-morfolinpropilamina. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 86 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,67 (m, 2H); 2,2-2,4 (m, 6H); 3,6 (m, 6H); 6,7 (s, 1H); 7,15 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,35 (s ancho, 2H) 8,25 (m, 2H); 8,6 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 355(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 57

(5Z)-2-amino-3-(3-etoxipropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5 dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-amino-3-(3-etoxipropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5 dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 350 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm^3 de etanol y 350 mg de 3-etoxipropilamina. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 28 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-etoxipropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,67 (m, 2H); 3,3-3,5 (m, 4H); 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H); 6,72 (s, 1H); 7,15 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,25 (s ancho, 2H); 8,25 (s ancho, 2H); 8,6 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 314(+)=(M+H)(+); 312(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 58

(5Z)-2-amino-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-amino-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 366 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm^3 de etanol y 1,92 g de 3-(1-pirrolidil)propilamina. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 58 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,69 (m, 6H); 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,42 (m, 4H); 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,11 (dd, J = 5,0 - 8,0 Hz, 1H); 7,40 (s ancho, 2H); 8,23 (m, 2H); 8,59 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,0 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 339(+)=(M-H)(+); 337(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 59

(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 128 mg de (5Z/E)-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 24), 3,5 cm^3 de etanol y 284 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de purificar mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100; 5µ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], se obtienen 34 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un liofilizado amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,31 (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 1,23 (m, 1H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 8,27 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,67 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 60

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

A una mezcla de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3) y 122 mg de yoduro de metilo en 7 cm^3 de metanol a 0°C se añaden lentamente 0,86 cm^3 de una disolución molar de sosa. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido formado se filtra y se seca en vacío para obtener 175 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : >410°C

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,71 (s, 3H); 7,03 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,31 (s ancho, 1H); de 11,4 a 12,7 (m muy extendido, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 293(+)/...=(M+H)(+)/...; 291(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 61

(5Z)-2-(bencilsulfanil)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-(bencilsulfanil)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 60, pero a partir de 400 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 270 mg de bromuro de bencilo, 14 cm^3 de metanol a 0°C y 1,8 cm^3

de una disolución molar de sosa. Después de dos horas a temperatura ambiente, el sólido formado se filtra para obtener 452 mg de (5Z)-2-(bencilsulfanil)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 313-315°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 4,63 (s, 2H); 7,10 (s, 1H); de 7,23 a 7,40 (m, 3H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,43 (s, 1H); 9,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H); de 11,6 a 12,7 (n muy extendido, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 369(+)/...= M+H)(+)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 62

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(propilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(propilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 60, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 146 mg de yodo-1-propano, 7 cm^3 de metanol a 0°C y 0,86 cm^3 de una disolución molar de sosa. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el sólido formado se filtra para obtener 172 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(propilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma

de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 316-318°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,83 (sext, J = 7,6 Hz, 2H); 3,33 (enmascarados, 2H); 7,03 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 12,10 (s ancho, 1H).

Ejemplo 63

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2 3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-((1-metil)etil sulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-((1-metil)etil sulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 60, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 146 mg de yodo-2-propano, 7 cm^3 de metanol a 0°C y 0,86 cm^3 de una disolución molar de sosa. La mezcla se agita a 50°C durante la noche y a 70°C durante un día adicional. El sólido formado se filtra para obtener 90 mg de (5Z -5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2- (1-metil)etilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 291-293°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 4,13 (m, 1H); 7,03 (s, 1H) 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H);

8,32 (s, 1H); 9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

Ejemplo 64

(5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 131 mg de 2-butil-imidazolidin-4-ona bruta y 135 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 164 mg de (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 288-290°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,78 (m, 2H) 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,13 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,5 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 303(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 65

(5Z)-2-butil-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-butil-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 87 mg

de 2-butil-imidazolidin-4-ona bruta y 90 mg de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 85 mg de (5Z)-2-butil-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 318-321°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H) 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,5 (m extendido, 1H).

SM-EI: 302(+.)=(M)(+.); 260(-)=(M-C3H6)(+).

Ejemplo 66

(5Z)-2-butil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-butil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 0,63 g de 2-butil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, 200 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído y 0,14 cm^3 de piperidina en 10 cm^3 de etanol. Después de una hora a reflujo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y el sólido amarillo se filtra, se lava con un poco de etanol y se seca en vacío para proporcionar 323 mg de (5Z)-2-butil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 220-222°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,01 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 2-butil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

Se añade lentamente una disolución 2M de metilamina en THF (12 cm^3) a una disolución de 1,99 g de N-(1-metoxipentiliden)glicinato de metilo en 20 cm^3 de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas, y se concentra en vacío para obtener 1,63 g de 2-butil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

c) El N-(1-metoxipentiliden)glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

Una suspensión de 2 g de hidrocloruro de pentanimidoato de metilo y 1,67 g de hidrocloruro de metil glicinato en 20 cm^3 de cloruro de metileno se agita a 0°C durante cinco horas, y se añaden 1,8 cm^3 de trietilamina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora, se diluye con 10 cm^3 de tampón fosfato pH 7, y se extrae con cloruro de metileno (3x20 cm^3). Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para obtener 1,99 g de N-(1-metoxipentiliden)glicinato de metilo.

Ejemplo 67

(5Z)-2-(2-feniletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-(2-feniletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 1 g de 2-(2-feniletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 244 mg de (5Z)-2-(2-feniletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 270-272°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,31 (m, 4H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,89 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,2 (m extendido, 1H); 12,4 (m muy extendido, 1H) .

HPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)=(M+H)(+); 315(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(2-feniletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloruro de 3-fenilpropanimidoato de metilo para obtener 2,85 g de 2-(2-feniletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloruro de 3-fenilpropanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 5 cm^3 de 2-fenil-etil carbonitrilo, 1,7 cm^3 de metanol y 4

cm^3 de éter. Se obtienen 7 5 g de hidrocloruro de 3-fenilpropanimidoato de metilc en forma de sólido blanco.

Ejemplo 68

(5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-(3-metilbutil) 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 105 mg de 2-(3-metilbutil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 64 mg de (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 274°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 1,63 (m, 3H); 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,05 (s ancho, 1H); 12,3 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(3-metilbutil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 3 g de hidrocloruro de 4-metilpentanimidoato de metilo para obtener 2,0 g de 2-(3-metilbutil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloruro de 4-metilpentanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 12,5 cm^3 de 3-metil-butil carbonitrilo, 4,6 cm^3 de metanol y 5 cm^3 de éter. Se obtienen 20,7 g de hidrocloruro de 4-metilpentanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 69

(5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 296 mg de 2-ciclohexil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,13 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 135 mg de 5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 322°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,20 a 1,42 (m, 3H); 1,53 (m, 2H); 1,69 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,54 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,93 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,3 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 364(+)=(M+H)(+); 362(-)=(M-H)(-).

b) La 2-ciclohexil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 704 mg

de hidrocloruro de ciclohexanocarboximidoato de metilo para obtener 1,2 g de 2-ciclohexil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloruro de ciclohexanocarboximidoato de metilo se prepara según Synlett 2001, 11, 1707-1710. Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 120 min en una disolución de 10 cm^3 de ciclohexano carbonitrilo en 5,4 cm^3de metanol y 30 cm^3 de heptano, enfriada a 0°C. La mezcla se agita una hora a 0°C y se poñe en el congelador. Después de cuarenta y ocho horas, el sólido blanco formado se filtra, se lava con heptano y se seca en vacío para obtener 12,0 g de hidrocloruro de ciclohexanocarboximidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 70

(5Z)-2-ciclohexil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-ciclohexil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 493 mg de 2-ciclohexil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,16 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 144 mg de (5Z)-2-ciclohexil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 261-262°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,22 a 1,49 (m, 3H); 1,58 (m, 2H); 1,72 (m, 1H); 1,83 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,71 (tt, J = 3,5 y 11,0 Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,30 (s, 1H); 8,30 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,99 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 309(+)=(M+H)(+).

b) La 2-ciclohexil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1 g de N-[ciclohexil(metoxi)metiliden]glicinato de metilo para obtener 1,07 g de 2-ciclohexil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El N-[ciclohexil(metoxi)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1 g de hidrocloruro de ciclohexanocarboximidoato de metilo y 0,71 g de hidrocloruro de metil glicinato para obtener 1,09 g de N-[ciclohexil(metoxi)metiliden]glicinato de metilo.

Ejemplo 71

(5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 690 mg de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 283 mg de (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-(tetrahidro-2H-

piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 317-319°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,79 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,82 (tt, J = 3,5 y 11,0 Hz, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,94 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,95 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,2 (s ancho, 1H); 12,4 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 297(+)=(M+H)(+); 295(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo para obtener 3,2 g de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El tetrahidro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 3 g de tetrahidropiran-4-carbonitrilo, 1,2 cm^3 de metanol y 6 cm^3 de éter. Se obtienen 4,4 g de hidrocloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

d) El tetrahidropiran-4-carbonitrilo puede prepararse de la manera siguiente :

A 3 g de tetrahidropiran-4-carboxamida enfriada en un baño de hielo, se añaden lentamente 10 cm^3 de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a 80°C durante dos horas, y se concentra en vacío. El resto se recoge con 20 cm^3 de agua y el pH de la disolución se ajusta a pH 7 con

potasa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (4x50 cm^3). Las fases orgánicas juntas se lavan con agua (2x50cm^3), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para obtener 2,47 g de tetrahidropiran-4-carbonitrilo.

e) La tetrahidropiran-4-carboxamida se prepara según J. Chem. Soc. 1930, 2525-2530.

Ejemplo 72

(5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 748 mg de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-imidazolidin-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 193 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 283-285°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,53 a 1,93 (m, 4H); 3,03 (m, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 9,01 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12, 3 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 311(+)=(M+H)(+); 309(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-imidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 2,55 g de N-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metiliden]glicinato de metilo para obtener 2,03 g de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-imidazolidin-4-ona.

c) El N-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 2 g de hidrocloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo y 1,41 g de hidrocloruro de metil glicinato para obtener 2,55 g de N-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metiliden]glicinato de metilo.

Ejemplo 73

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 303 mg de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-imidazolidin-4-ona bruta (ejemplo 72) y 0,1 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 130 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 338°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 1,75 a 1,97 (m, 4H); 3,06 (m, 1H); 3,17 (s, 3H); 3,52 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 9,48 (s ancho, 1H); 12,65 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 345(+)/...=(M+H)(+)/...; 343(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 74

(5Z)-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 575 mg de 2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 99 mg de (5Z)-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 292-293°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 2,18 (m, 1H); 2,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,89 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de

2 g de hidrocloruro de 3-metilbutanimidoato de metilo para obtener 1,5 g de 2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloruro de 3-metilbutanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 3,1 cm^3 de 2-metil-propil carbonitrilo, 1,3 cm^3 de metanol y 4 cm^3 de éter. Se obtienen 4,0 g de hidrocloruro de 3-metilbutanimidoato de metilo en forma de sólido blanco.

Ejemplo 75

(5Z)-3-metil-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-3-metil-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 466 mg de 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,17 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 82 mg de (5Z)-3-metil-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 201°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 2,27 (m, 1H); 2,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,98 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1,16 g de N-(1-metoxi-3-metilbutiliden)glicinato de metilo para obtener 901 mg de 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El N-(1-metoxi-3-metilbutiliden)glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 959 mg de hidrocloruro de 3-metilbutanimidoato de metilo y 802 mg de hidrocloruro de metil glicinato para obtener 1,18 g de N-(1-metoxi-3-metilbutiliden)glicinato de metilo.

Ejemplo 76

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 420 mg de 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 75) y 0,2 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 220 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 282°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,11 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 2,33 (m, 1H); 2,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H);

7,29 (s, 1H); 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,46 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H); 12,6 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)/...=(M+H)(+)/...; 315(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 77

(5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 354 mg de 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 142 mg de (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 289°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,55 (m, 2H); 1,14 (m, 1H); 2,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (m, 2H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,98 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 267(+)=(M+H)(+); 265(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloruro de 2-ciclopropiletanimidoato de

metilo para obtener 2,5 g de 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloruro de 2-ciclopropiletanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 10 cm^3 de ciclopropilmetil carbonitrilo, 4,7 cm^3 de metanol y 10 cm^3 de éter. Se obtienen 18,2 g de hidrocloruro de 2-ciclopropiletanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 78

(5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 144 mg de 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 77) y 0,1 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 47 mg de (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 295-296°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,30 (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,17 (m, 1H); 2,48 (m parcialmente enmascarado, 2H); 7,17 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,42 (s ancho, 1H); 11,15 (s ancho, 1H); 12,5 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 301(+)/...=(M+H)(+)/...; 299(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 79

(5Z)-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 324 mg de 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 140 mg de (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 309-310°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 2,81 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,98 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,15 (m extendido, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 255(+)=(M+H)(+); 253(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloruro de 2-metilpropanimidoato de metilo para obtener 1,5 g de 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloruro de 2-metilpropanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 10 cm^3 de isopropil carbonitrilo, 5 cm^3 de metanol y 10 cm^3 de éter. Se obtienen 17 g de hidrocloruro de 2-metilpropanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 80

(5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 131 mg de 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 79) y 0,1 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 116 mg de (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 277-280°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,30 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 2,81 (m, 1H); 7,15 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,47 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H); 11,15 (s ancho, 1H); 12,55 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 289(+)/...=(M+H)(+)/...; 287(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 81

(5Z)-3-metil-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-3-metil-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 437 mg de 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,19 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 163 mg de (5Z)-3-metil-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 222-224°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 3,02 (m, 1H); 3,15 (s, 3H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 9,05 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1 g de N-(1-metoxi-2-metilpropiliden)glicinato de metilo para obtener 789 mg de 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El N-(1-metoxi-2-metilpropiliden)glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 870 mg de hidrocloruro de 2-metilpropanimidoato de metilo

y 802 mg de hidrocloruro de metil glicinato para obtener 1 g de N-(1-metoxi-2-metilpropiliden)glicinato de metilo.

Ejemplo 82

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 350 mg de 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 81) y 0,2 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 235 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 282°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 1,32 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 3,04 (m, 1H); 3,15 (s, 3H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,55 (s ancho, 1H); 12,6 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 303(+)/...=(M+H)(+)/...; 301(-)/...=(M-H)(-)/... (1 Cl presente).

Ejemplo 83

(5Z)-2,3-dimetil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2,3-dimetil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

En un reactor para horno microondas, se mezclan 0,8 cm^3 de una disolución 8M de metilamina en etanol y una suspensión de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 4 cm^3 de etanol. El reactor se cierra herméticamente y se pone durante trece minutos a 170°C bajo irradiación con microondas. Después de filtrar el sólido, se obtienen 127 mg de (5Z)-2,3-dimetil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,37 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 241(+)=(M+H)(+); 239(-)=(M-H)(-).

b) La (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona puede prepararse de la manera siguiente :

En un matraz de tres bocas bajo argón, se introducen 1,92 g de N-acetilglicina, y 1,23 g de acetato de sodio en 25 cm^3 de anhídrido acético. La mezcla de reacción se lleva a 80°C con agitación durante una hora. Se añaden 2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído y después de dos horas a 140°C, la mezcla de reacción se vuelve a llevar a 25°C y se filtra. El sólido se lava con agua y con etanol antes de secarlo a sequedad bajo presión reducida. Se

obtienen 1,68 g de (4Z)-2-metil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-1,3-oxazol-5(4H)-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

LC/MS (1) : Tiempo de retención : 3,3 min; 270(+)=[MH+].

Ejemplo 84

(5Z)-2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 2,2 cm^3 de amoniaco al 40% en etanol y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm^3 de etanol. Después de dieciocho minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 108 mg de (5Z)-2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 277-281°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,25 (s, 3H); 7,15 (s, 1H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,87 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 225(+)=(M+H)(+); 227(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 85

(5Z)-2-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,98 cm^3 de 2-morfolin-4-iletanamina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm^3 de etanol. Después de dieciocho minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 105 mg de (5Z)-2-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 235-240°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : De 2,30 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 9H); 3,55 (m, 4H); 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 10,0 (m muy extendido, 1H).

Ejemplo 86

(5Z)-3-bencil-2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-3-bencil-2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,8 cm^3 de 1-fenilmetanamina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm^3 de etanol. Después de quince minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 105 mg de (5Z)-3-bencil-2-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 274-275°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 2,28 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,38 (m, 3H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,45 (m extendido, 1H).

Ejemplo 87

(5Z)-2-metil-3-propil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-metil-3-propil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,6 cm^3 de propan-1-amina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm^3 de etanol. Después de dieciséis minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 73 mg de (5Z)-2-metil-3-propil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de cristales amarillos cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 206°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,58 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (m, 1H); 7,28 (s, 1H); 8,29 (m, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,90 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

Ejemplo 88

(5Z)-2-metil-3-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-metil-3-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,63 cm^3 de propan-2-amina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm^3 de etanol. Después de treinta y ocho minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, el filtrado se purifica mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100; 5μ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min]. Se obtienen 39 mg de (5Z)-2-metil-3-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de liofilizado amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 207°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 2,40 (s, 3H); 4,21 (m, 1H); 7,21 (m, 2H); 8,29 (dd, J =

1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,90 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 89

(5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,14 cm^3 de metilamina al 33% en etanol y 67 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-butil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 4 cm^3 de etanol. Después de quince minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 26 mg de (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 295-300°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,27 (s, 1H); 8,29 (s ancho, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,50 (s ancho, 1H); 12,55 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)/...=(M+H)(+)/...; 315(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

b) La (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-butil-1,3-oxazol-5(4H)-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,32 g de N-pentanoilglicina, 0,25 g de acetato de potasio y 0,3

g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 1 cm^3 de anhídrido acético. Después de cuatro horas a 90°C, la mezcla de reacción se lleva a 25°C y se diluye con agua. El sólido formado se filtra y se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con cloruro de metileno) para obtener 69 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-butil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 5,75 min; LC-MS-DAD-ELSD : 346(+)=(M+H)(+).

Durante la purificación anterior, se aíslan así 88 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona.

Ejemplo 90

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2,3-dimetil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2,3-dimetil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,21 cm^3 de metilamina al 33% en etanol y 85 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona (véase el ejemplo 89) en 4 cm^3 de etanol. Después de quince minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 41 mg de (5Z)-2-metil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 295-300°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 2,37 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 9,20 (s ancho, 1H); 12,6 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD : 275(+)/...=(M+H)(+)/...; 274(-)/...=(M-H)(-)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

Ejemplo 91

(5Z)-2-[(metil(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-2-[metil(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm^3 de etanol y 680 mg de metil-(2-metil)propilamina. Después de veinte minutos a una temperatura de 160°C y una hora a 180°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 55 mg de (5Z)-2-[(metil(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo marrón cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 287-289°C.

Espectro de RMN ^{1}H a 400 MHz : 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,05 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 3,30 (m, enmascarados, 2H); 6,58 (s, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,13

(s ancho, 1H); 8,49 (s ancho, 1H); 11,00 (s ancho, 1H); 11,80 (s ancho, 1H).

Ejemplo 92

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 2,7 cm^3 de amoniaco 2M en etanol y 96 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 4 cm^3 de etanol. Después de cuatro horas a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 30 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 250°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 7,36 (s, 1H); 7,61 (m, 2H); 8,16 (m, 2H); 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,43 (s, 1H); 11,93 (s ancho, 1H); 12,68 (s ancho, 1H).

b) La (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-ona

puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 208 mg de ácido hipúrico, 98 mg de acetato de potasio y 0,2 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 5 cm^3 de anhídrido acético. Después de 4 horas a 100°C, la mezcla de reacción se lleva a 25°C y se diluye

con agua. El sólido se filtra para obtener 222 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 242°C.

Ejemplo 93

(5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La 5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm^3 de etanol y 435 mg de N-metil-1-fenilmetanamina. Después de noventa minutos a una temperatura de 180°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 39 mg de 5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 310°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,05 (s, 3H); 4,73 (br s, 2H); 6,66 (s, 1H); 7,20-7,47 (m, 5H); 8,21 (s, 2H); 9,06 (s, 1H); 11,22 (br s, 1H); 12,17 (b s, 1H).

Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD : 364(-)=(M-H)(-); 366(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 94

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(furan-2-ilmetil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(furan-2-ilmetil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm^3 de etanol y 399 mg de 1-furan-2-il-N-metilmetanamina. Después de una hora a una temperatura de 180°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 49 mg de 5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(furan-2-ilmetil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo pardo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 315°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,07 (s, 3H); 4,71 (b s, 2H); 6,44 (s, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,23 (s, 2H); 9,09 (b s, 1H); 11,11 (b s, 1H), 12,15 (b s, 1H).

Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD : 354(-)=(M-H)(-); 356(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 95

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararsé como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm^3 de etanol y 320 mg de 2-metoxi-N-metiletanamina. Después de quince minutos bajo irradiación con microondas a cada una de las temperaturas 160, 165, 170, 175 y 180°C, y de filtrar el sólido, se obtienen 50 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 281°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,13 (b s, 3H); 3,28-3,30 (m, 2H); 3,58 (b s, 3H); 3,65 (b s, 2H); 6,61 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H); 9,10 (b s, 1H); 11,07 (b s, 1H); 12,18 (b s, 1H)..

Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD : 332(-)=(M-H)(-); 334(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 96

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm^3 de etanol y 439 mg de N-metil-1-piridin-2-ilmetanamina. Después de dos horas a una temperatura de 180°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 18 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,07 (s, 3H); 4,78 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,40 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,11-8,27 (m, 2H); 8,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,05 (b s, 1H); 11,25 (b s, 1H);12,20 (b s, 1H).

Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD : 365(-)=(M-H)(-); 367(+)=(M+H)(+).

Ejemplo 97

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 42 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 4 cm^3 de etanol, 59 mg de 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y 0,023 cm^3 de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 60 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-

b]piridin-3-il)metiliden]-2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 287°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 6,96-7,77 (m, 11H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,5 (m extendido, 1H).

Espectro de masas: m/z = 414 ($M^{+\cdot}$)

b) La 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente : a 0,2 g de N-[(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo en disolución en 5 cm^3 de acetonitrilo, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, 0,1 g de fenol y 7 mg de carbonato de potasio. Después de 24 horas de agitación a una temperatura cercana a 55°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resto que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40μM, caudal 20ml/min, vf 4,3 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 3 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en 5 cm^3 de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida para proporcionar 68 mg de 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, en forma de un sólido amarillo claro cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 252 ($M^{+\cdot}$).

c) El N-[(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 3,17 g de N-(fenilcarbamoil)glicinato de metilo en suspensión en 100

cm^3 de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 0°C, bajo atmósfera de argón, 9,64 g de dibromo-trifenilfosfino y 6,35 cm^3 de trietilamina. Se deja que vuelva lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se lava sucesivamente con 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de potasio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 9,5 g de un sólido pardo que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho EVP D57 Merck SI60 200 g, 40-63μM, caudal 30ml/min, vf 17,5 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 7 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,47 g de N-[(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo, en forma de un aceite amarillo claro cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 190 ($M^{+\cdot}$).

d) El N-(fenilcarbamoil)glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 2,51 g de hidrocloruro de glicinato de metilo en suspensión en 50 cm^3 de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 2,39 cm^3 de isocianatobenceno y 3,34 cm^3 de trietilamina. Después de 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se lava con 50 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 50 cm^3 de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resto que se lava sucesivamente 5 veces con 50 cm^3 de éter de petróleo

y 3 veces con 100 cm^3 de una mezcla [éter de petróleo / éter diisopropílico (1 / 1 en volúmenes)]. Después de secar bajo presión reducida a una temperatura cercana a 20°C, se obtienen 3,17 g de N-(fenilcarbamoil)glicinato de metilo, en forma de un sólido blanco cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 208 ($M^{+\cdot}$)

Ejemplo 98

(5Z)-5-[1-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metiliden]-2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-5-[1-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metiliden]-2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 34 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 4 cm^3 de etanol, 36 mg de 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y 0,02 cm^3 de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 43 mg de (5Z)-5-[1-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 227,5°C.

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 4,18 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,31 (s ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 12,55 (m extendido, 1H).

Espectro de masas: m/z = 352 ($M^{+\cdot}$)

b) La 2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente : a 0,2 g de N-

[(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 97) en disolución en 5 cm^3 de metanol, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, 9 mg de carbonato de potasio. Después de seis horas treinta minutos de agitación a una temperatura cercana a 55°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar un resto que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40μM, caudal 20ml/min, vf 4,3 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 1 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en 5 cm^3 de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 41 mg de 2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, en forma de un sólido amarillo claro cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 190 ($M^{+\cdot}$)

Ejemplo 99

(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 74 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 7 cm^3 de etanol, 70 mg de 3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y 0,038 cm^3 de piperidina. Después de seis horas de reflujo, se obtienen 48 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-

ona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN ^1H a 400 MHz : 3,21 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,33-7,62 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,45 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: m/z = 352 ($M^{+\cdot}$)

b) La 3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente : a 0,151 g de N-[(metilimino)metiliden]glicinato de metilo en disolución en 5 cm^3 de acetonitrilo, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, 0,1 g de fenol y 12 mg de carbonato de potasio. Después de 6,5 horas de agitación a una temperatura cercana a 55°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar un resto que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40μM, caudal 20ml/min, vf 4,3 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 1 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en 5 cm^3 de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 149 mg de 3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, en forma de un sólido blanco cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 190 ($M^{+\cdot}$).

c) El N-[(metilimino)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 1,37 g de N-(metilcarbamoil)glicinato de metilo en suspensión en 50 cm^3 de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana

a 0°C, bajo atmósfera de argón, 5,42 g de dibromo-trifenilfosfina y 3,6 cm^3 (25,66 mmoles) de trietilamina. Se deja que la temperatura vuelva lentamente a temperatura ambiente. Después de 24 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se filtra varias veces sobre vidrio sinterizado N°4. El filtrado se recoge 4 veces con 25 cm^3 de éter de petróleo y se filtra cada vez para eliminar el máximo de óxido de trifenilfosfina. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 0,74 g de un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía en 74 g de óxido de alúmina (Fluka tipo 507c neutro) activado con 4,4 cm^3 (6%) de agua, Patm, vf 20 ml (eluyente : diclorometano). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,48 g de N-[(metilimino)metiliden]glicinato de metilo, en forma de un aceite amarillo claro cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 142 ($M^{+\cdot}$).

d) El N-(metilcarbamoil)glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 1,0 g N-(oxometiliden)glicinato de metilo en disolución en 8 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 3,9 cm^3 de una disolución 2M de metil amina en tetrahidrofurano. Después de 4 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se filtra sobre vidrio sinterizado N°4 y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar un resto blanco que se agita 3 veces con 25 cm^3 de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 1,37 g de N-(metilcarbamoil)glicinato de

metilo, en forma de un sólido blanco cuyo espectro de masas es el siguiente : m/z = 160 ($M^{+\cdot}$)

Ejemplo **100**: Composición farmacéutica

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 1	0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p.	1 g

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo **101**: Composición farmacéutica

Se preparan comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

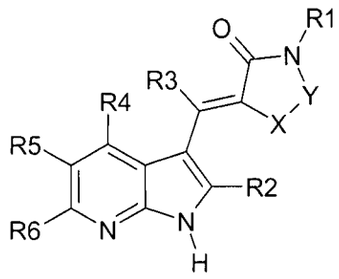
Producto del ejemplo 10	0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p.	1 g

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 1 y 10 se toman como ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con los demás productos de los ejemplos de la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R

o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi,

heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos

últimos radicales heteroarilo, arilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R9 y R10 son tales que :

bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi;

y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R12, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos

opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo;

R13 representa un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 12 átomos de carbono;

entendiéndose que están excluidos los productos de fórmula (I) en los que se cumplen todas las condiciones siguientes :

- R2 representa hidrógeno;

- R3 representa hidrógeno o alquilo;

- X-Y representa N=C-NR7R8, N=C-SR o N=CR en los que X representa N e Y representa =C-NR7R8, =C-SR o =CR y con R que representa arilo o heteroarilo

- R1 representa H o alk;

- y R4, R5 y R6 son tales que dos de ellos representan H y el otro representa hidrógeno, NH2 o NHalk,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y

diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

R1 representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

y R5 representa, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

teniendo los demás radicales sustituyentes R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

R2 representa el átomo de hidrógeno;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

teniendo los demás radicales sustituyentes R1,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

R3 representa el átomo de hidrógeno;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, CONR7R8, o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

teniendo los demás radicales R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de

adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 tales como se han definido en la reivindicación 1 como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones con la excepción de arilo y heteroarilo;

teniendo los demás sustituyentes R2, R3, R4, R5 y R6 los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

6- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios

radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o fenilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R9 y R10 son tales que :

bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo, azepinilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilos, hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo;

R13 representa un radical alquilo o fenilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente;

R representa el átomo de hidrógeno; un radical cicloalquilo; un radical alquilo; heterocicloalquilo; fenilo; o heteroarilo; estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; el radical hidroxilo; ciano; NR7R8; alquilo; alcoxi; heterocicloalquilo; fenilo; o heteroarilo; estando estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituidos opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre los radicales azetidilo; piperidilo; azepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; pirrolidinilo; imidazolidinilo; piperazinilo sustituido opcionalmente sobre su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente; y homopiperazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF3, alcoxi, OCF3 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

8- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical NH2, NHalk, N(alk)2, NR7R8, NHfenilo, NH(fenilalk) o un radical alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, fenilo o

heteroarilo, estando estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituido opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 4 a 6 eslabones elegidos entre azetidilo; piperidilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; pirrolidinilo; imidazolidinilo; piperazinilo; y homopiperazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF3, alcoxi, OCF3 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y

fenilo; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

9- Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que X-Y, R2, R3, R4 y R6 tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, CF3, NH2, NHalk, N(alk)2 o un radical alquilo, alcoxi o fenilo, sustituidos opcionalmente;

estando el radical alquilo que puede representar R1 o el radical alquilo, alcoxi o fenilo que puede representar R5, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales

idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NHalk, N(alk)2, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, NH(fenilo), NH(fenilalk), alcoxi, OCF3, cicloalquilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y fenilo, estando todos estos últimos radicales cíclicos, así como el resto fenilo del radical fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(alk)2, alcoxi, alquilo e hidroxialquilo;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical elegido preferentemente entre los radicales piperidilo, morfolinilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo

sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAlk, N(Alk)2, alcoxi y cicloalquilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10 - Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R,

eligiéndose R7, R8 y R entre todos los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones respectivamente para R1, R2, R3, R4, R5 y R6,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de

adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

11- Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales N(alk)2 y alcoxi;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R4 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo, alcoxi o fenilo, estando el radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical alcoxi, N(alk)2 o heterocicloalquilo y estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo y alcoxi;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

y R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R7 y R8 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical cicloalquilo;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

12- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que

X-Y representa NH-C(S) o N=C-NR7R8;

R1 y R2 idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno;

R4, R5 y R6, idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R7 y R8 representan los valores definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

siendo todos los radicales alquilo (alk) anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

13) Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones que responden a los nombres siguientes :

- (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-{[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden}-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

14) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

15) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 13 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

16) Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15 o una sal aceptable farmacéuticamente de este producto o un profármaco de este producto y un soporte aceptable farmacéuticamente.

17) Utilización de producto(s) de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de sales aceptables farmacéuticamente de estos productos o también de profármacos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

18) Utilización tal como se ha definido en la reivindicación 17 en la que se elige la proteína quinasa CDC7.

19) Utilización tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

20) Utilización tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

21) Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asmas, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

22) Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida

del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de células mesangiales, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

23) Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres.

24) Utilización según la reivindicación 23 destinada al tratamiento de tumores sólidos.

25) Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24 destinada al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

26) Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 destinada al tratamiento de cánceres de mama, estómago, ovarios, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genito-urinario incluyendo vejiga y próstata, cánceres de hueso y de páncreas..

27) Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 destinada al tratamiento de cánceres de mama, colon o pulmón.

28) Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

29) Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

13 para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres solo o en asociación.

30) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 como inhibidores de CDC7.

Resumen

La invención se refiere a los productos de fórmula (I) con: X-Y que representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=C-OR; R y R1 representan H, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituidos opcionalmente; R2 representa H, Hal o alquilo; R3 representa H, Hal, OH, alquilo o alcoxi; R4 representa H, Hal, CN o alquilo ; R5 representa principalmente H, Hal, OH, NR7R8, cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituidos opcionalmente; R6 representa H, Hal, OH, NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi; con R7 y R8 tales que uno representa H o alk sustituido opcionalmente; y el otro representa H, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, sustituidos opcionalmente; o bien R7 y R8 forman junto con N un radical cíclico, que comprende opcionalmente O, S o N, sustituido opcionalmente; sus isómeros y sus sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de quinasas y particularmente de CDC7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/014572 A1 (PHARMACIA & ITALIA S P A [IT]; VANOTTI ERMES [IT]; D ALESSIO ROBERTO [ ) 17 February 2005 (2005-02-17) page 2, line 1 - page 4, line 9	1-30
A	WO 2006/040049 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; CHEN SHAOQING [US]; SIDDURI ACHYUTHARAO [US]) 20 April 2006 (2006-04-20) page 1, line 1 - page 3, line 19	1-30
A	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 August 2005 (2005-08-01), XP002431747 retrieved from STN Order Numbers: OVS2498306, OVS2013472 & "TimTec Overseas Stock" 1 August 2005 (2005-08-01), TIMTEC INC , NEWARK, DE, USA	1

☐ 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
9 avril 2008	15/04/2008

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	Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/001651

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005014572 A1	17-02-2005	BR PI0413438 A	17-10-2006
		CA 2534496 A1	17-02-2005
		EP 1660475 A1	31-05-2006
		JP 2007501827 T	01-02-2007
		MX PA06001556 A	15-05-2006
WO 2006040049 A	20-04-2006	AT 388149 T	15-03-2008
		AU 2005293831 A1	20-04-2006
		CA 2582986 A1	20-04-2006
		CN 101039943 A	19-09-2007
		EP 1805175 A1	11-07-2007
		KR 20070053342 A	23-05-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/001651

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/014572 A1 (PHARMACIA & ITALIA S P A [IT]; VANOTTI ERMES [IT]; D ALESSIO ROBERTO [) 17 février 2005 (2005-02-17) page 2, ligne 1 - page 4, ligne 9	1-30
A	WO 2006/040049 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; CHEN SHAOQING [US]; SIDDURI ACHYUTHARAO [US]) 20 avril 2006 (2006-04-20) page 1, ligne 1 - page 3, ligne 19	1-30
A	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 août 2005 (2005-08-01), XP002431747 extrait de STN Order Numbers: OVS2498306, OVS2013472 & "TimTec Overseas Stock" 1 août 2005 (2005-08-01), TIMTEC INC , NEWARK, DE, USA	1

☐ 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 particullèrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particullèrement pertinent; l'inven tion 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
9 avril 2008	15/04/2008

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	Usuelli, Ambrogio

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2007/001651

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005014572 A1	17-02-2005	BR PI0413438 A	17-10-2006
		CA 2534496 A1	17-02-2005
		EP 1660475 A1	31-05-2006
		JP 2007501827 T	01-02-2007
		MX PA06001556 A	15-05-2006
WO 2006040049 A	20-04-2006	AT 388149 T	15-03-2008
		AU 2005293831 A1	20-04-2006
		CA 2582986 A1	20-04-2006
		CN 101039943 A	19-09-2007
		EP 1805175 A1	11-07-2007
		KR 20070053342 A	23-05-2007

446

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2007/001651

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92*bis*.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

BOURGOUIN-MULLER, Alessandra
c/o Sanofi-Aventis
Département des Brevets
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 25 février 2009 (25.02.2009)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2006-075	**NOTIFICATION IMPORTANTE**
Demande internationale n° PCT/FR2007/001651	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 10 octobre 2007 (10.10.2007)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
CONSEILLE, Emmanuel c/o Sanofi-Aventis Département des Brevets 174 Avenue de France F-75013 Paris FRANCE	FR	FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
CONSEILLER, Emmanuel c/o Sanofi-Aventis Département des Brevets 174 Avenue de France F-75013 Paris FRANCE	FR	FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur ☒ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 338 87 20	Fonctionnaire autorisé Adelise Andre e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03

447

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

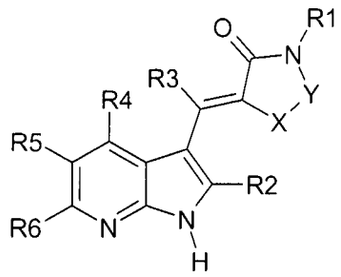
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 471/004**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **0608924** **12/10/2006** **FR**	(72) Inventor(es) **VINCENT LEROY Y OTROS**
	(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/05/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10/10/2007 No. de solicitud PCT/FR2007/001651	(87) Publicación internacional Fecha: 24/04/2008 N° publicación: ***WO 2008/046982 A3***

(54) Titulo: **NUEVOS DERIVADOS IMIDAZOLONAS, SU PREPARACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS PRINCIPALMENTE CDC7**

Reivindicación(es):

1) Productos de fórmula (I):



(I)

en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R

o N=C-OR;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;

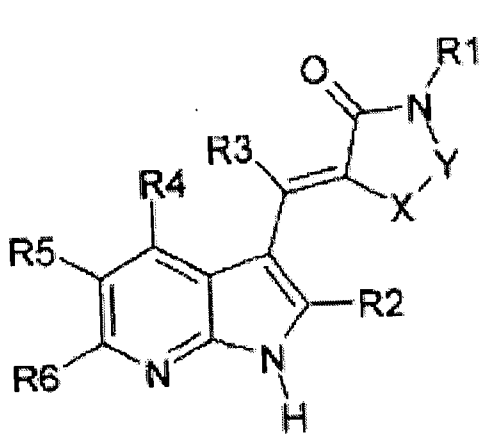
y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

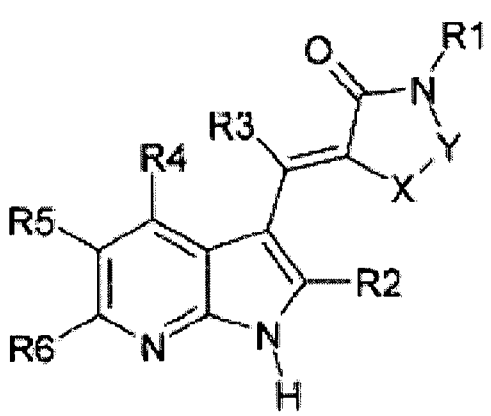
estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo, arilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R9 y R10 son tales que :

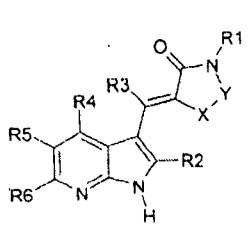
bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi;


O
R1
N
Y
R3
X
R4
R5
R2
R6
N
N
H

(I)


O
R1
N
Y
R3
X
R4
R5
R2
R6
N
N
H

(I)


O
R1
N
Y
R3
X
R4
R5
R2
R6
N
N
H

(I)

449

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,784
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

CDO: 14775-871-087-1.

450

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,708
FECHA : MARZO 30 DE 2009

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO. 19775 - 841087-1

451

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,709
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775-841-0871.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,710
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775-841-087-1

453

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,711
FECHA : MARZO 30 DE 2009

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775841-087-1

455

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,712
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 19775-841-087-1

456

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,713
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO.14775-841-0871.

457

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001761

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,714
FECHA : MARZO 30 DE 2009

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Colo: 19775-891-0871.

458

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,715
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0010: 14775-891-087-1

459

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,716
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[redacted]						
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

[redacted]
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO:14775-891-087-1

460

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,717
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO. 1775 841-087-1

461

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,718
FECHA : MARZO 30 DE 2009

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO. 14775-841-0871.

462

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,719
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 14775-841-087-1

463

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,720
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO:14775-84-087-1

464

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,721
FECHA : MARZO 30 DE 2009

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO:14775-841-087-1

465

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,722
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-036259- -00000-0000
Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** 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	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

#COLO. M775-871-089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-036259- -00000-0000

Fecha: 2009-04-08 13:35:31 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 [ ]

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 08-04-09

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	9 36259
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/001651
	Fecha inicio fase nacional	12/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 5897

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAYO 2009
adpa11