



CC 07

Industria y Comercio

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



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-41714

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO NUEVOS DERIVADOS DE FLUORENO, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN
Y UTILIZACION COMO INHIBIDORES DE LA PROTEINA CHAPERONA HSP90

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



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041714- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:16:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tira 11 PATENTEIYII Eje 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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. Fabienne THOMPSON**
25 rue Cotte,
75012 Paris,
Francia

3. Jean-Marie RUXER
12, Esplanade de la Manufacture,
92130 Issy les Moulineaux,
Francia

5. François VALLEE
38 rue de la République,
92190 Meudon,
Francia

7. Fabienne PILORGE
37, rue Georges Clemenceau,
77220 Tournan en Brie,
Francia

9. Stéphane HOURCADE
241 Rue Louis Martin Berthoud,
34080 Montpellier,
Francia

11. Peter HAMLEY
Am Heiligen Rain 11b,
61462 Gönigstein,
Alemania
- 2. Patrick MAILLIET**
87 rue Dalayrac,
94120 Fontenay sous Bois,
Francia

4. Hélène GOULAOUIC
9 rue de Wattignies,
75012 Paris,
Francia

6. Hervé MINOUX
29/31 rue Gabriel Péri,
94320 Thiais,
Francia

8. Luc BERTIN
6 allée Gustave Caillebotte,
91560 Crosnes,
Francia

10. Maria MENDEZ-PEREZ
Palleskestrasse 3,
65929 Frankfurt,
Alemania

5

PCT (86)

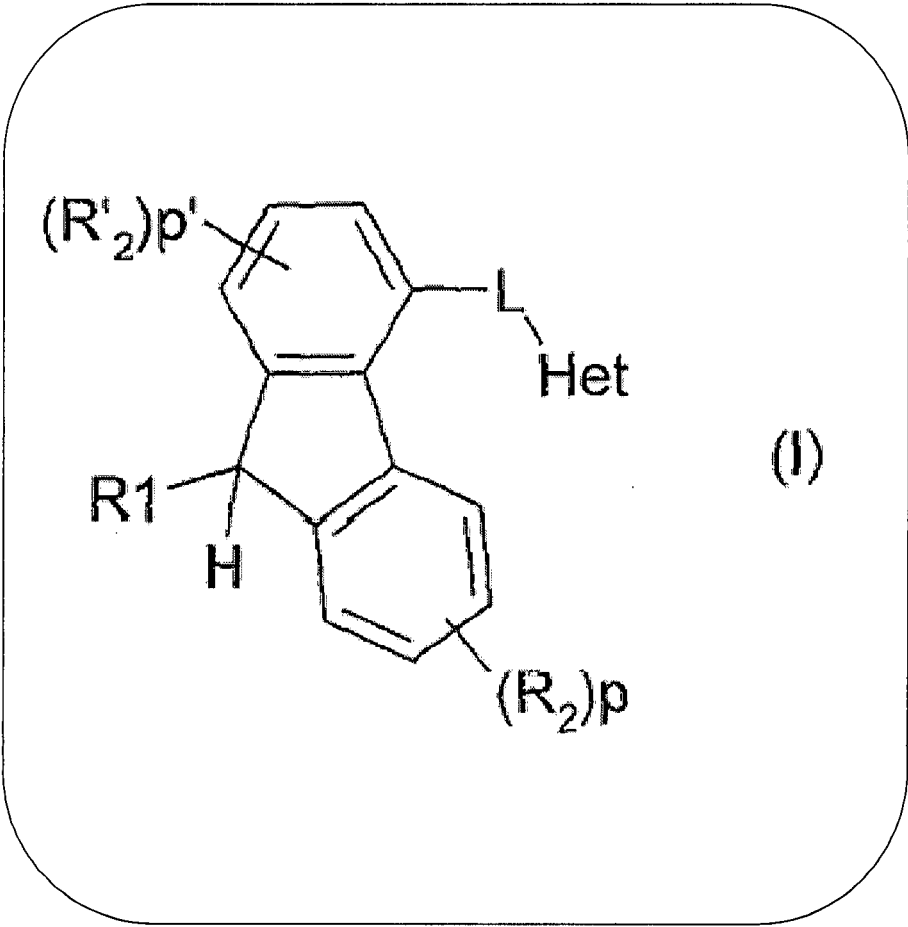
Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/001703
Publicación Internacional No. WO 2008/049994 A1

Fecha: 17 de octubre de 2007
Fecha: 2 de mayo de 2008

6	Título (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DEL FLUORENO, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA CHAPERONA HSP90</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/012</u>		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
	SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>24 de octubre de 2006</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-27,651</u> <u>09-26,817</u> <u>09-23,122</u>		Fecha: <u>14 de abril de 2009</u> <u>6 de abril de 2009</u> <u>25 de marzo de 2009</u>
	10 Anexos:		
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.			
☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$175.000.oo.			
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒ Poderes, si fuere el caso.			
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐ Declaraciones.			
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒ Arte final 12x12			
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

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

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/049994 A1

Descripción:

Páginas 91 en el idioma original

Páginas 96 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 57A No. 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

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

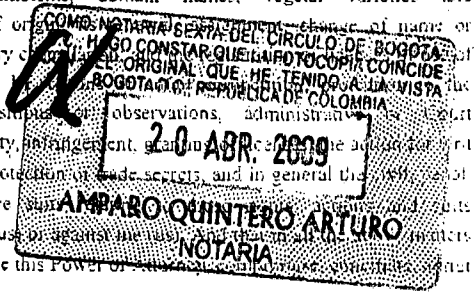
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

Además, confiero (conférimos) 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, enseñanzas, 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 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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; their renewal, change of name or domicile, voluntary change of name or domicile, and the above rights; b) The actions of unfair competition, consumer, opposition and observations, administrative and judicial cancellation, nullity, precautionary measures, concession of rights, tutela, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative actions and processes related with these rights, actions and processes that I (we) promote or that may substitute this Power of Attorney.



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-dessous

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

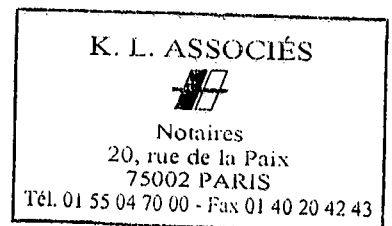
- 1. - République Française
- Le présent acte public
- 2. - a été signé par M. Markus JACOBI
- 3. - agissant en qualité de NOTAIRE
- 4. - est revêtu du sceau de la FIOD

ATTESTE le 21 JUIN 2005

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. MAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
20 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



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

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

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

Etabli et signé à Paris

Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

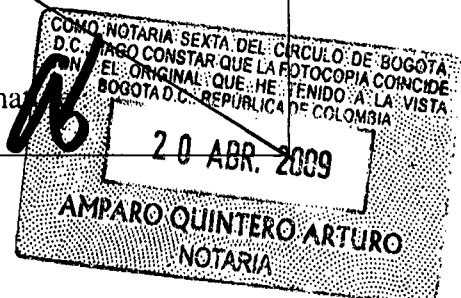


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Attesté

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



8

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

LEGALIZACIONES

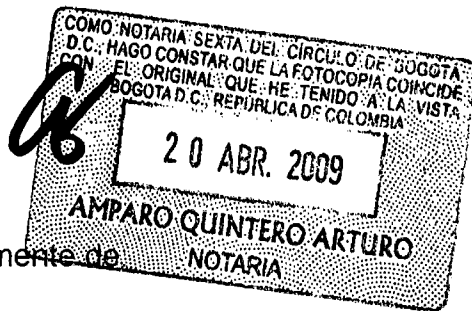
Escritas en FRANCÉS, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOPI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

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

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

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

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

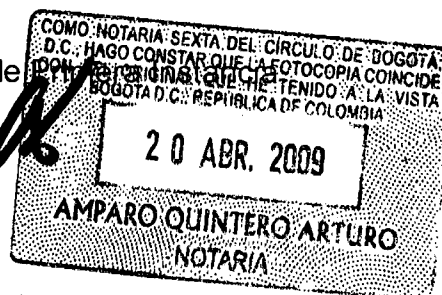
APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:



Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

- 10- Firma: (Ilegible)

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, D.C. JULIO 8 DE 2005

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, D.C. JULIO 8 DE 2005
EL RECTOR DE LA APOSTILLA

(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
2 mai 2008 (02.05.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/049994 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/001703

(22) Date de dépôt international :

17 octobre 2007 (17.10.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0609331 24 octobre 2006 (24.10.2006) 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

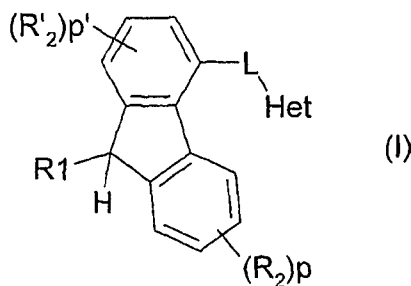
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : THOMP-
SON, Fabienne [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Départe-
ment Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

MAILLIET, Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR). RUXER, Jean-Marie [FR/FR]; c/o Sanofi-Aven-
tis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). GOULAOUIC, Hélène [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). VALLEE, François [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). MINOUX, Hervé [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue
de France, F-75013 Paris (FR). PILORGE, Fabienne
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR). BERTIN, Luc
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR). HOURCADE,
Stéphane [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
MENDEZ-PEREZ, Maria [ES/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). HAMLEY,
Peter [GB/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt (DE).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEW FLUORENE DERIVATIVES, COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND USE THEREOF AS IN-
HIBITORS OF THE PROTEIN CHAPERONE HSP 90

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DU FLUORENE, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION COMME IN-
HIBITEURS DE LA PROTEINE CHAPERONE HSP90



(57) Abstract: The invention relates to new products of the formula (I) in which: Het is an optionally substituted mono- or bicyclic heterocycle containing 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S; R1 is X-(A-B)n-CONH2, X-(A-B)n-O-CONH2, X-(A-B)n-NH-CONH2, X-(CH2)m-heterocycloalkyl, X-(CH2)m-aryl and X-(CH2)m-heteroaryl with X being -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O-, -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH-, -NH-CO-(CH2)2-SO2-, -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-, A and B represent a simple bond, CH2, CH-alkyl, CH-aralkyl, n = 1,2 and m = 0, 1; R2 and R'2 represent H, halogen, CF3, nitro, cyano, alkyl, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy free or esterified by an alkyl, carboxamide, CO-NH(alkyl) and NH-CO-alkyl radical; p= 1 to 4 and p'= 1 to 3; L represents a simple bond, CH2, C(O), O, S or NH, all said

radicals being optionally substituted. The invention also relates to all the isomeric forms of the products and the salts thereof used as drugs.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I), dans lesquels Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique, de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, éventuellement substitué; R1 représente X-(A-B)n-CONH2, X-(A-B)n-O-CONH2, X-(A-B)n-NH-CONH2, X-(CH2)m-hétérocycloalkyle, X-(CH2)m-aryle et X-(CH2)m-hétéroaryle avec X représente -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O-, -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH-, -NH-CO-(CH2)2-SO2-, -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-, A et B représentent simple liaison, CH2, CH-alkyle, CH-aralkyle, n = 1,2 et m = 0, 1; R2 et R'2 représente H, halogène, CF3, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et NH-CO-alkyl; p= 1 à 4 et p'= 1 à 3; L représente simple liaison, CH2, C(O), O, S ou NH, tous ces radicaux étant éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

WO 2008/049994 A1



77

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

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

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

✓

NOUVEAUX DERIVES DU FLUORENE, COMPOSITIONS LES CONTENANT ET UTILISATION COMME
INHIBITEURS DE LA PROTEINE CHAPERONE HSP90

La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, dérivés
tricycliques et plus particulièrement de nouveaux dérivés hétérocycliques de
5 carbazole, d'azacarbazole, de phénanthridine, de phénothazine, de
phénoxazine et de dibenzazépine, les compositions qui les contiennent, et
leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne, selon un premier aspect, de
nouveaux dérivés hétérocycliques de carbazole, de phénanthridine, de
10 phénothazine de phénoxazine et de dibenzazépine présentant une activité
anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de la protéine
chaperone Hsp90, et plus particulièrement via l'inhibition de l'activité
catalytique de type ATPasique de la protéine chaperone Hsp90.

15 Protéines Chaperones :

Les chaperones moléculaires de la famille « Heat Shock Proteins » (HSPs),
classées en fonction de leur masse moléculaire (Hsp27, Hsp70, Hsp90...),
sont des éléments clés de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des
protéines cellulaires, responsables du repliement correct des protéines. Elles
20 jouent un rôle vital en réponse au stress cellulaire. Les HSPs, et en particulier
Hsp90, sont également impliquées dans la régulation de diverses fonctions
majeures de la cellule, via leur association avec diverses protéines clients
impliquées dans la prolifération cellulaire ou l'apoptose (Jolly C. et Morimoto
R.I., J. N. Cancer Inst. (2000), 92, 1564-72 ; Smith D.F. et al.,
25 Pharmacological Rev. (1998), 50, 493-513 ; Smith D.F. , Molecular
Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2001).

Chaperone Hsp90 et inhibiteurs d'Hsp90 dans le traitement des cancers :

La chaperone Hsp90, qui représente 1 à 2% du contenu protéique de la
30 cellule a été récemment mise en évidence comme une cible particulièrement
prometteuse en thérapie anticancéreuse (cf pour revue : Moloney A. et

13

- Workman P., Expert Opin. Biol. Ther. (2002), 2(1), 3-24 ; Chiosis et al, Drug Discovery Today (2004), 9, 881-888). Cet intérêt tient en particulier aux interactions cytoplasmiques d'Hsp90 avec les principales protéines clients d'Hsp90, protéines qui sont impliquées dans les six mécanismes de
- 5 progression des tumeurs, tels que définis par Hanahan D. et Weinberg R.A. (Cell (2002), 100, 57-70), à savoir :
- une capacité à proliférer en l'absence de facteurs de croissance : EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3 ...
 - une capacité à échapper à l'apoptose : forme mutée de p53, Akt, survivine
- 10 ...
- une insensibilité aux signaux d'arrêt de prolifération : Cdk4, Plk , Wee1 ...
 - une capacité à activer l'angiogénèse : VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt ...
 - une capacité à proliférer sans limite répllicative : hTert ...
 - une capacité à envahir de nouveaux tissus et à métastaser : c-Met
- 15 Parmi les autres protéines clients de Hsp90, des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, tels que le récepteur à l'estrogène ou le récepteur à l'androgène, présentent également un intérêt important dans le cadre des thérapies anticancéreuses.
- Il a été montré récemment que la forme alpha d'Hsp90 avait également un
- 20 rôle extracellulaire via son interaction avec la métalloprotéase MMP-2, elle-même impliquée dans l'invasion tumorale (Eustace B.K. et al, Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514).
- Hsp90 est constituée de deux domaines N- et C-terminaux séparés par une région fortement chargée. L'interaction dynamique entre ces deux domaines,
- 25 coordonnée par la fixation de nucléotides et de co-chaperones, détermine la conformation de la chaperone et son état d'activation. L'association des protéines clients dépend principalement de la nature des co-chaperones Hsp70/Hsp40, Hop60 etc ... et de la nature du nucléotide ADP ou ATP liée
- 30 au domaine N-terminal de Hsp90. Ainsi l'hydrolyse de l'ATP en ADP et le facteur d'échange ADP/ATP contrôlent l'ensemble de la « machinerie » chaperone, et il a été montré qu'il suffit de prévenir l'hydrolyse de l'ATP en

14

- ADP – activité ATPasique d'Hsp90 – pour libérer dans le cytoplasme des protéines-clients qui seront alors dégradées au protéasome (Neckers L et Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288 ; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739 ; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610) .

Rôle d'Hsp90 et de ses inhibiteurs dans des pathologies autres que le cancer :

- Diverses pathologies humaines sont la conséquence d'un repliement incorrect de protéines clés, conduisant notamment à des maladies neurodégénératives suite à l'agrégation de certaines protéines comme dans les maladies d'Alzheimer et de Huntington ou les maladies liées aux prions (Tytell M. et Hooper P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267-287). Dans ces pathologies, des approches visant à inhiber Hsp90 dans le but d'activer les voies de stress (Hsp70 par exemple) pourraient être bénéfiques (Nature Reviews Neuroscience 6 : 11, 2005). Quelques exemples sont cités ci-dessous :

- i) La maladie de Huntington : Cette maladie neurodégénérative est due à une extension de triplets CAG dans l'exon 1 du gène codant pour la protéine huntingtine. Il a été montré que la geldanamycine inhibe l'agrégation de cette protéine du fait de la surexpression des chaperones Hsp70 et Hsp40 (Human Molecular Genetics 10 : 1307, 2001).
- ii) La maladie de Parkinson : Cette maladie est due à la perte progressive des neurones dopaminergiques et caractérisée par l'aggrégation de la protéine alpha-synuclein. Il a été montré que la geldanamycine est capable de protéger la drosophile contre la toxicité de l'alpha-synuclein sur les neurones dopaminergiques.
- iii) L'ischémie cérébrale focale : Il a été montré dans un modèle animal de rat que la geldanamycine protège le cerveau contre l'ischémie cérébrale, et ce du fait de l'effet de stimulation de la transcription

18

des gènes codant pour les « heat-shock proteins » par un inhibiteur d'Hsp90.

- iv) Les maladies d'Alzheimer et la sclérose en plaques : Ces maladies sont dues en partie à l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de la forme inductible de la NOS (Nitric oxide synthase) dans le cerveau, et cette expression délétaire est supprimée par la réponse au stress. En particulier, les inhibiteurs d'Hsp90 sont capables d'engranger cette réponse au stress, et il a été montré in vitro que la geldanamycine et le 17-AAG présentent une activité anti-inflammatoire dans des cellules gliales de cerveau (J. Neuroscience Res. 67 : 461, 2002).
- v) La sclérose latérale amyotrophique : Cette maladie neurodégénérative est due à la perte progressive des neurones moteurs. Il a été montré que l'arimoclomol, un inducteur « heat-shock proteins », retarde l'évolution de la maladie dans un modèle animal (Nature Medicine 10 : 402, 2004). Etant donné qu'un inhibiteur d'Hsp90 est également un inducteur des protéines heat-shock (Mol. Cell Biol. 19 : 8033, 1999 ; Mol. Cell Biol. 18 : 4949, 1998), il est probable qu'un effet bénéfique pourrait être obtenu également dans cette pathologie pour ce type d'inhibiteurs.

D'autre part, un inhibiteur de la protéine Hsp90 pourrait être potentiellement utile dans diverses maladies, autres que le cancer cité précédemment, telles que des infections parasitaires, virales, fongiques, ou des maladies neurodégénératives et ce par une action directe sur Hsp90 et des protéines clients particulières. Quelques exemples sont présentés ci-dessous :

- vi) la malaria : la protéine Hsp90 de Plasmodium falciparum présente 59% d'identité et 69% de similarité avec la protéine Hsp90 humaine, et il a été montré que la geldanamycine inhibe la

16

croissance du parasite in vitro (Malaria Journal 2 : 30, 2003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18336, 2003 ; J. Biol. Chem. 279: 46692, 2004).

vii) Les filarioses de Brugia et de Bancroft : ces parasites filaires lymphatiques possèdent une protéine Hsp90 pouvant potentiellement être inhibée par des inhibiteurs de la protéine humaine. En effet, il a été montré pour un autre parasite proche, le *Brugia pahangi*, que ce dernier est sensible à l'inhibition par la geldanamycine. Les séquences de *B. pahangi* et humaines sont identiques à 80% et similaires à 87%. (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2005)

viii) La toxoplasmose : *Toxoplasma gondii*, le parasite responsable de la toxoplasmose, possède une protéine chaperone Hsp90, pour laquelle il a été montré l'induction au cours de la conversion tachyzoite-bradyzoite, correspondant au passage de l'infection chronique vers la toxoplasmose active. De plus, la geldanamycine bloque in vitro cette conversion tachyzoite-bradyzoite (J. Mol. Biol. 350 : 723, 2005)

ix) Les mycoses résistantes aux traitements : Il est possible que la protéine Hsp90 potentialise l'évolution de la résistance aux drogues, en permettant à de nouvelles mutations de se développer. Par conséquent, un inhibiteur de Hsp90, seul ou en combinaison avec un autre traitement antifongique, pourrait se révéler utile dans le traitement de certaines souches résistantes (Science 309 : 2185, 2005). De plus, l'anticorps anti-Hsp90 développé par Neu Tec Pharma démontre une activité contre *C. albicans*, sensible et résistant au fluconazole, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* et *C. parapsilosis* in vivo (Current Molecular Medicine 5 : 403, 2005).

x) L'hépatite B : Hsp90 est l'une des protéines de l'hôte qui interagit avec la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B au cours du cycle de réplication du virus. Il a été montré que la geldanamycine

17

inhibe la réplication de l'ADN viral et l'encapsulation de l'ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996)

- xi) L'hépatite C : La protéine Hsp90 humaine participe à l'étape de clivage entre les protéines NS2 et NS3 par la protéase virale. La geldanamycine et le radicicol sont capables d'inhiber ce clivage NS2/3 in vitro (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 : 13931, 2001)
- xii) Le virus de l'Herpes : La geldanamycine a démontré des activités d'inhibition de la réplication du virus HSV-1 in vitro, et ce avec un bon index thérapeutique (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48 : 867, 2004). Les auteurs ont également trouvé une activité de la geldanamycine sur les autres virus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 et le coronavirus SARS (données non montrées).
- xiii) La dengue (ou grippe tropicale) : Il a été montré que la protéine humaine Hsp90 participe à l'étape d'entrée du virus, en formant un complexe contenant également Hsp70 qui sert de récepteur au virus ; Un anticorps anti-Hsp90 diminue le pouvoir infectieux du virus in vitro (J. of Virology 79 : 4557, 2005)
- xiv) L'atrophie musculaire spinale et bulbaire : (SBMA : Spinal and bulbar muscular atrophy), une maladie neurodégénérative héréditaire caractérisée par une extension de triplets CAG dans le gène du récepteur aux androgènes. Il a été montré que le 17-AAG, un dérivé de la Geldanamycine, présente une activité in vivo sur des animaux transgéniques servant de modèles expérimentaux de cette maladie (Nature Medicine 11 : 1088, 2005).

25

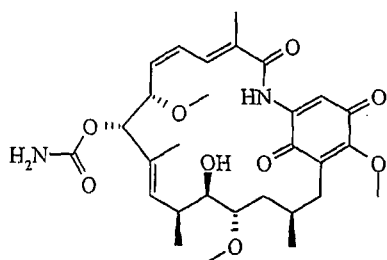
Inhibiteurs d'Hsp90 :

Les premiers inhibiteurs connus d'Hsp90 sont des composés de la famille des amsamycines, en particulier la Geldanamycine (1) et l'Herbimycine A. Des études de rayon X ont montré que la Geldanamycine se lie au site ATP du domaine N-terminal d'Hsp90 où elle inhibe l'activité ATPasique de la chaperone (Prodromou C. et al, Cell (1997), 90, 65-75)

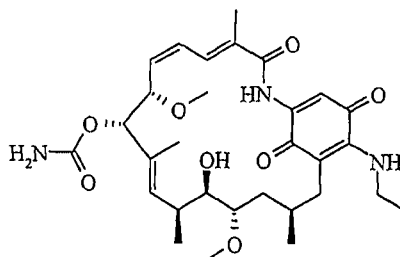
30

18

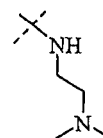
Actuellement le NIH et Kosan BioSciences assurent le développement clinique du 17-AAG (2), qui est un inhibiteur d'Hsp90 dérivé de la geldanamycine (1), qui bloque l'activité ATPasique d'Hsp90, en se liant au site de reconnaissance N-terminal de l'ATP. Les résultats des essais cliniques de phase I du 17-AAG (1) conduisent aujourd'hui à initier des essais de phase II, mais orientent aussi les recherches vers des dérivés plus solubles tel que l'analogue 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), porteur d'une chaîne diméthylaminée à la place du résidu méthoxy, et vers des formulations optimisées du 17AAG (CNF1010 de Conforma Therapeutics) :



Geldanamycine (1)



17- AAG (2)



17-DMAG (3)

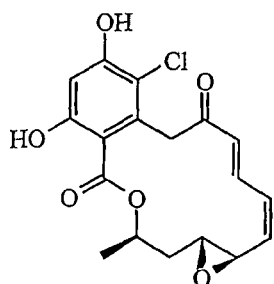
10

L'analogue réduit du 17-AAG (WO 2005063714 / US 2006019941) est également en études cliniques de phase I depuis peu par la société Infinity Pharmaceuticals. De nouveaux dérivés de geldanamycine ont été décrits récemment (WO2006016773 / US6855705 / US 2005026894/ WO2006 /050477 / US 2006205705).

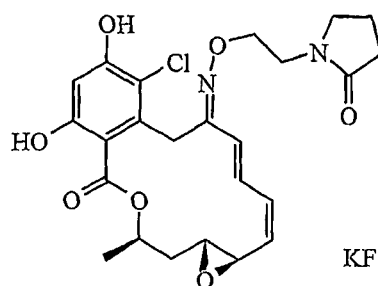
Le Radicol (4) est également un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle (Roe S.M. et al, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66). Toutefois, si celui-ci est de loin le meilleur inhibiteur in vitro d'Hsp90, son instabilité métabolique vis à vis des nucléophiles soufrés le rend difficilement utilisable in vivo. Des dérivés oximes bien plus stables tel que le KF 55823 (5) ou le KF 25706 ont été développés par la société Kyowa Hakko Kogyo (Soga et al, Cancer Research (1999), 59, 2931-2938)

20

29



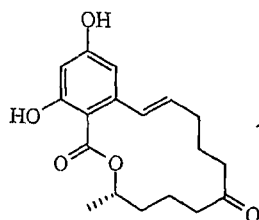
Radicol (4)



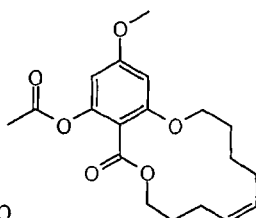
KF 55823 (5)

Des structures d'origine naturelle apparentées au radicol ont également été récemment décrites, comme la zéaralénone (6) par la société

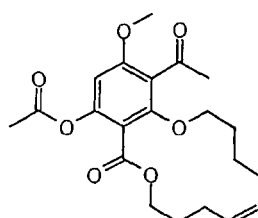
5 Conforma Therapeutics (WO 03041643) ou les composés (7-9).



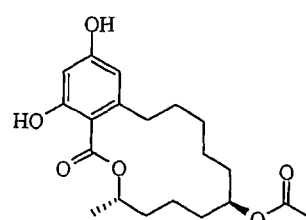
Zéaralénone (6)



7



8



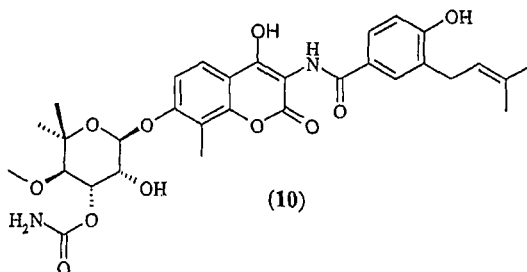
Zéaralanol acétate (9)

La demande de brevet US2006089495 décrit des composés mixtes comprenant un noyau quinone, comme les dérivés d'amsamycine, et un

10 noyau résorcinol comme les analogues de radicol, comme inhibiteurs d'Hsp90.

Un inhibiteur d'Hsp90 d'origine naturelle, la novobiocine (10) se lie à un site ATP différent situé dans le domaine C-terminal de la protéine (Itoh H. et al, Biochem J. (1999), 343, 697-703. Récemment des analogues simplifiés

15 de la Novobiocine ont été identifiés comme plus puissants inhibiteurs d'Hsp90 que la Novobiocine elle-même (J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37),



(10)

12778-12779).

20

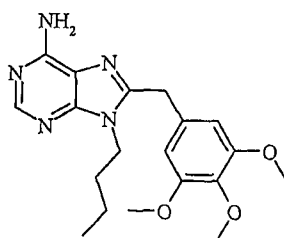
La demande de brevet WO 2006/050501 revendique des analogues de Novobiocine comme inhibiteurs d'Hsp90.

- 5 Un depsipeptide, nommé Pipalamycin ou ICI101 a également été décrit comme inhibiteur non compétitif du site ATP d'Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295).

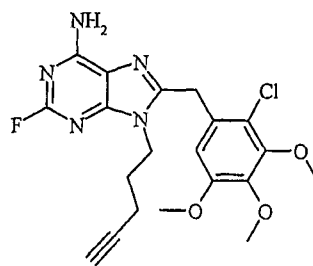
La Sherperdine, nonapeptide KHSSGCAFL, mime une partie de la séquence K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) de la Survivine et bloque l'interaction
10 des protéines de la famille IAP avec Hsp90 in vitro (WO 2006014744).

Des petits peptides, comprenant une séquence de type Otoferline (YSLPGYMKKLLGA), ont été récemment décrits comme inhibiteurs de Hsp90 (WO 2005072766).

- Des purines, comme les composés PU3 (11) (Chiosis et al, Chem.
15 Biol. (2001), 8, 289-299) et PU24FCI (12) (Chiosis et al, Curr. Canc. Drug



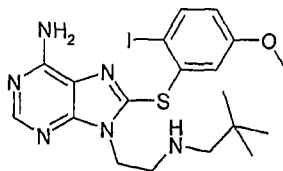
(11)



(12)

Targets (2003), 3, 371-376 ; WO 2002/036075) ont également été décrites comme inhibiteurs d'Hsp90 :

- Un dérivé de purine CNF2024 (13) a été récemment introduit en clinique par la société Conforma therapeutics, en collaboration avec le Sloan
20 Kettering Memorial Institute for Cancer Research (WO 2006/084030).



(13)

Y21

La demande de brevet FR2880540 (Aventis) revendique une autre famille de purines inhibitrices d'Hsp90.

La demande de brevet WO2004/072080 (Cellular Genomics) revendique une famille de 8-hétéroaryl-6-phényl-imidazo[1,2-a]pyrazines
5 comme modulateurs de l'activité d'hsp90.

La demande de brevet WO2005/028434 (Conforma Therapeutics) revendique des aminopurines, des aminopyrrolopyrimidines, des aminopyrazolopyrimidines et des aminotriazolopyrimidines comme inhibiteurs d'Hsp90.

10 La demande de brevet WO2004/050087 (Ribotarget/Vernalis) revendique une famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004/056782 (Vernalis) revendique une nouvelle famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à
15 l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004/07051 (Vernalis) revendique des dérivés d'arylisoxazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2004/096212 (Vernalis) revendique une
20 troisième famille de pyrazoles utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet WO2005/00300 (Vernalis) revendique de manière plus générale des hétérocycles à 5 chaînons, substitués par des radicaux aryles, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des
25 « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande de brevet JP2005/225787 (Nippon Kayaku) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006/018082 (Merck) revendique une autre famille de pyrazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2005/00778 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés de benzophénone comme inhibiteurs d'Hsp90, utiles pour le traitement des tumeurs.

La demande de brevet WO2005/06322 (Kyowa Hakko Kogyo)
5 revendique une famille de dérivés de résorcinol comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2005/051808 (Kyowa Hakko Kogyo) revendique une famille de dérivés d'acides résorcinyloxy-benzoyliques comme inhibiteurs d'Hsp90.

Les demandes de brevet WO2005/021552, WO2005/0034950,
10 WO2006/08503 WO2006/079789 et WO2006/090094 (Vernalis) revendiquent des familles de pyrimidothiophènes ou de pyridothiophènes, utiles pour traiter des pathologies liées à l'inhibition des « Heat Shock Proteins » tels que la chaperone Hsp90.

La demande WO2006/010595 (Novartis) revendique une famille
15 d'indazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande WO2006/010594 (Novartis) revendique une famille de dihydrobenzimidazolones comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006/055760 (Synta Pharma) revendique une famille de diaryl-triazole comme inhibiteurs d'Hsp90.

20 La demande de brevet WO2006/087077 (Merck) revendique une famille de (s-triazol-3-yl)phénols comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet FR2882361 (Aventis) revendique une famille de 3-aryl-1,2-benzisoxazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006/091963 (Serenex) revendique des
25 familles de tétrahydroindolones et de tétrahydroindazolone comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet DE10200509440 (Merck) revendique une famille de thiénoypyridines comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006/095783 (Nippon Kayaku) revendique
30 une famille de triazoles comme inhibiteurs d'Hsp90.

253

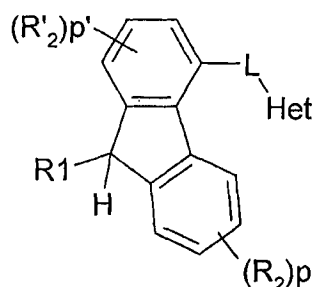
La demande de brevet WO2006101052 (Nippon Kayaku) revendique une famille de dérivés acétyléniques comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006105372 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'alkynyl pyrrolo[2,3-d]pyrimidines comme inhibiteurs
5 d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006101052 (Nippon Kayaku) revendique une famille de dérivés acétyléniques comme inhibiteurs d'Hsp90.

La demande de brevet WO2006105372 (Conforma Therapeutics) revendique une famille d'alkynyl pyrrolo[2,3-d]pyrimidines comme inhibiteurs
10 d'Hsp90.

La présente invention concerne des produits de formule (I) :



(I)

dans lesquels :

- 15 Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,
R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle,
20 hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués,
25 R1 est choisi dans le groupe constitué par X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m-hétérocycloalkyle, X-(CH₂)_m-aryle

29

- et X-(CH₂)_m-hétéroaryle avec X représente -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- ; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- ; A et B identiques ou différents représentent indépendamment une simple liaison, CH₂, CH-alkyle, CH-aralkyle, n = 1, 2 et
- 5 m = 0, 1,
- R₂ et R'₂, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et
- 10 NH-CO-alkyl, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant éventuellement substitués,
- p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 à 4 et 1 à 3 ;
- L est choisi parmi simple liaison, CH₂, C(O), O, S ou NH,
- 15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et 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).
- 20 La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels :
- Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits
- 25 ci-dessous,
- R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, méthylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les
- 30 radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués ;

- R1 représente $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}_2$; ou
- R1 représente le radical $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m$ -hétéroaryle avec X représente $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$, $\text{NH}-\text{CS}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{CO}-$
- 5 $(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ et $m = 0, 1$, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, hydroxyle, les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux NH_2 , NHalk et CONH_2 ;
- 10 R2 et R'2, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, les atomes d'halogène et le radical amino ;
- p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 ;
- L représente une simple liaison et $\text{C}(\text{O})$,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et
- 15 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) .
- Dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et ci-dessous, tous les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle,
- 20 phényle et hétéroaryle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; mercapto, nitro ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; tétrazolyle ; $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alk})$, $-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$; $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{alkyle}$; $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{phényle}$; COalkyle , CONH_2 , $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{alk}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{alk})$; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$, $\text{CO}-\text{NH}-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{alk})$, $-\text{N}(\text{alk})-\text{C}(\text{O})-(\text{alk})$; $-\text{NH}-\text{COOalkyle}$, $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, alkyle, acyle ; alkylthio, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alcoxy et phénoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alk})$
- 25
- 30 et $-\text{N}(\text{alk})(\text{alk})$.

28

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

- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor, chlore ou brome.
- 5 - le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que
10 leurs isomères de position linéaires ou ramifiés. On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.
- le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au
15 plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 6 atomes de carbone choisi par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- Le terme alkylthio ou alkyl-S- désigne un radical linéaire ou ramifié
20 renfermant au plus 12 atomes de carbone et représente notamment les radicaux méthylthio, éthylthio, isopropylthio et heptylthio. Dans les radicaux comportant un atome de soufre, l'atome de soufre peut être oxydé en radical SO ou S(O)₂.
- le terme radical acyle ou r-CO- désigne un radical linéaire ou ramifié
25 renfermant au plus 12 atomes de carbone dans lequel le radical r représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou aryle, ces radicaux ayant les valeurs indiquées ci-dessus et étant éventuellement substitués comme indiqué : on cite par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou
30 benzoyle, ou encore valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle

27

- le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle,
- le terme radical cycloalkylalkyle désigne un radical dans lequel cycloalkyle et alkyle sont choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus : ce radical désigne ainsi par exemple les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle et cycloheptylméthyle.
- par radical acyloxy, on entend les radicaux acyl-O- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus : on cite par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.
- par radical acylamino, on entend les radicaux acyl-N- dans lesquels acyl a la signification indiquée ci-dessus.
- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle.
- Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle ou naphthylèneméthyle.
- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, imidazolidine-2,4-dione, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore

tétrahydrofuryle, hexahydropyranne, tétrahydrothiényne, chromanyne, dihydrobenzofuranyne, indolinyne, perhydropyranyne, pyrindolinyne, tétrahydroquinoléinyne, tétrahydroisoquinoléinyne ou thioazolidinyne, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

- 5 Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyne éventuellement substitué, N-méthylpipérazinyne, pipéridyle, éventuellement substitués, pyrrolidinyne éventuellement substitué, imidazolidinyne, pyrazolidinyne, morpholinyne, hexahydropyranne ou thioazolidinyne.

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

parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyne, pyrrolyne, tétrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle,

- 15 thiényne, triazolyle.

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyne, pyrazinyne.

- Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un
- 20 hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényne, benzofuryne, benzopyrrolyne, benzothiazolyle, benzimidazolyle, imidazopyridyle, purinyne, pyrrolopyrimidinyne, pyrrolopyridinyne, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzisothiazolyle, thionaphtyle, chroményne, indolizinyne, quinazolinyle, quinoxalinyne, indolyle,
- 25 indazolyle, purinyne, quinolyle, isoquinolyle et naphtyridinyne.

- Par radical alkylamino, on entend les radicaux dans lesquels le radical alkyl est choisi parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, linéaire ou
- 30 ramifié.

Par radical dialkylamino, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux alkyl identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus. Comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et on peut citer par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino linéaire ou ramifié.

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

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

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

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthylbenzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

30

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

- 5 - 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
- 10 méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, 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,
- 15 éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle,
- 20 méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

- 25 On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarboniloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarboniloxy méthyle ou éthyle, les radicaux
- 30 isopropyloxycarboniloxy méthyle ou éthyle.

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

Par carboxy amidifié, on entend les radicaux du type $-\text{CONH}_2$ dont les atomes d'hydrogène sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour former des radicaux alkylamino ou dialkylamino eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-dessous, ces radicaux pouvant également former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique tel que définie ci-dessus.

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

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

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou 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 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 stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomère est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention concerne particulièrement les produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels Het est choisi parmi les radicaux imidazolyle, benzofuranyle, quinoléinyle, pyridinyle, indolyle, benzoxazolyle, pyrimidinyle, triazolopyridinyle, benzoxazinyle, quinoxalinyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, tetrahydro-1,8-naphtyridinyle, imidazopyridinyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux R identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano et morpholino;

R1 représente le radical —NH-C(O)-hétéroaryle, avec hétéroaryle choisi parmi les radicaux quinolyle, pyridyle, purines, quinoxaline, pyrazole, pyrimidinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyrrolo[2,3-c]pyrimidine, imidazo[4,5-b]pyridine, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux méthyle, éthyle, NH₂, Nhalk et NH-Me,

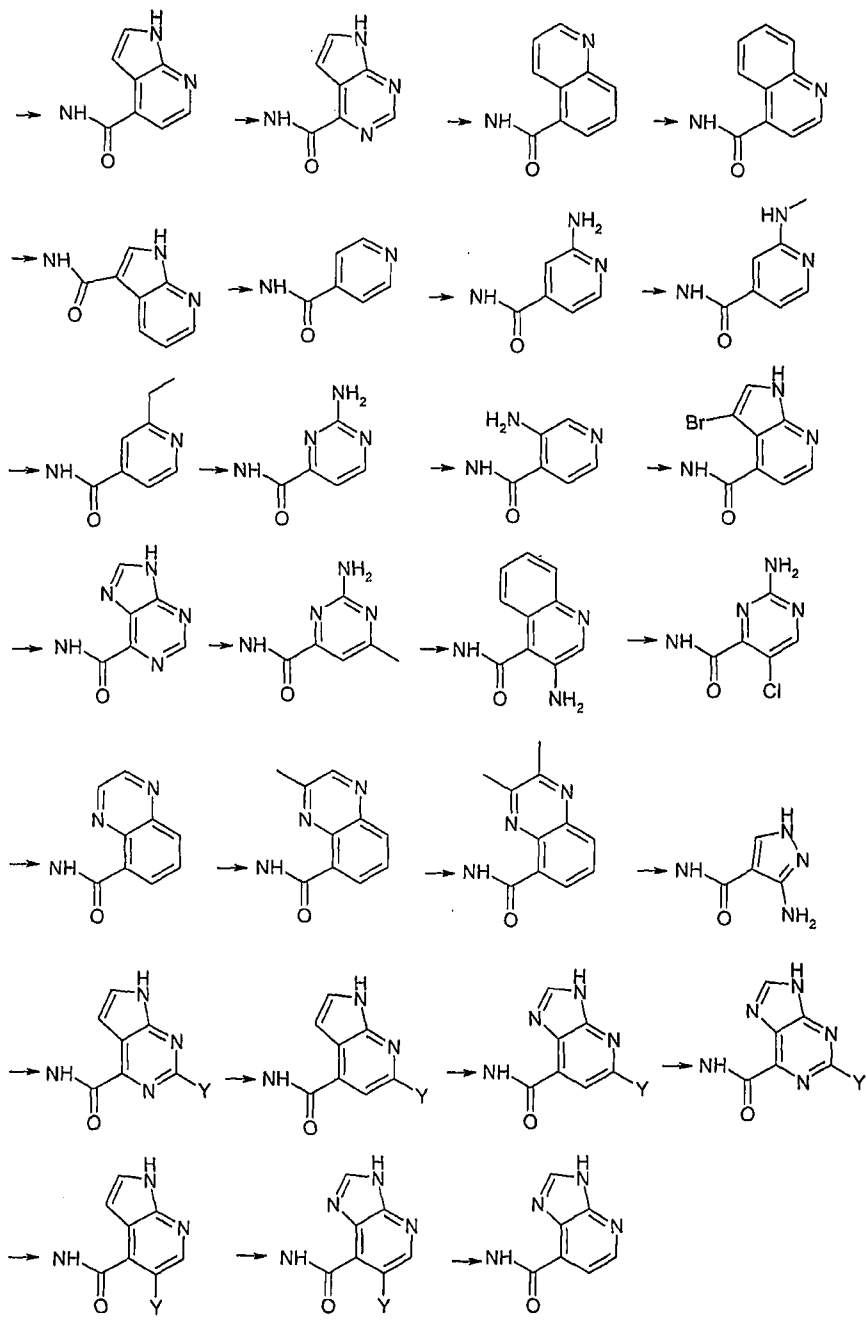
R2 et R'2, représentent H,

L représente simple liaison ou C(O),

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et 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 (Ib) .

La présente invention concerne ainsi plus particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels Het, R2, R'2, p, p' et L ont

l'une quelconque des significations définies ci-dessus et R1 est choisi parmi les radicaux suivants :



5 avec Y représente un atome d'halogène ou un radical méthyle ou éthyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et 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).

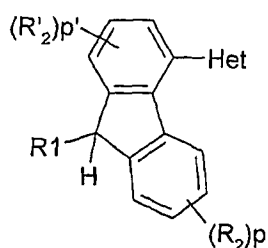
La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- 5 - [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-
10 b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 15 - [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-
20 b]pyridine-4-carboxylique
- (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-9H-fluorène-9(R,S)-yl)-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 25 - [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique
- [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-
30 imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique

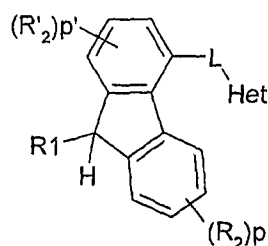
35

- [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- 5 - [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 10 - 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- Enantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- 15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

La présente invention concerne ainsi les produits de formule (I) répondant à la
 20 formule (Ia) dans laquelle L représente une simple liaison et les produits de formule (I) répondant à la formule (Ib) dans laquelle L représente CH₂, C(O), O, S ou NH représentés comme suit :



(Ia)



(Ib)

- 25 dans lesquels Het, R₁, R₂, R₂', p et p' ont les valeurs définies ci-dessus pour les produits de formule (I)

28

lesdits produits de formule (Ia) ou (Ib) étant sous toutes les formes tautomères et 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

5 formule (Ia) ou (Ib) .

Les produits de formule (I) répondant à la formule (Ia) ou (Ib) selon la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et particulièrement selon les méthodes décrites ci-après: la présente invention a ainsi également pour objet les méthodes de synthèse

10 des produits de formule (Ia) ou (Ib) selon la présente invention et notamment les méthodes générales de synthèses décrites dans les schémas ci-après.

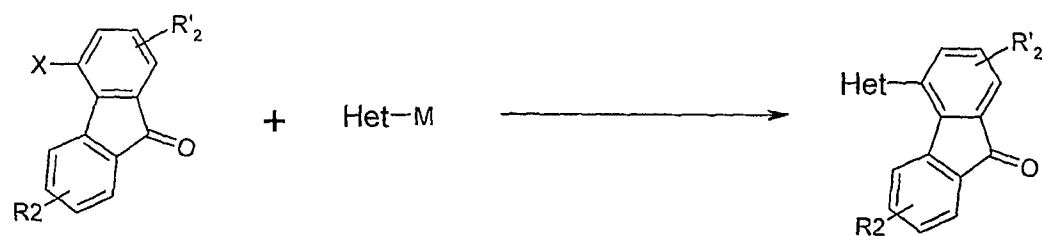
Méthodes générales de synthèses des produits de formule générale (Ia) :

Réaction de couplage à partir d'une 4-halo-fluorène-9-one :

Une première méthode générale de synthèse consiste à coupler une 9H-4-

15 halo-fluorèn-9-one - telle que la 9H-4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 1935, , 2443-6 ou la 9H-4-iodo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon Helv. Chim. Acta 1973, 3044-9 – ou le triflate de la 9-H-4-hydroxy-fluorè-9-one avec un dérivé organométallique d'hétérocycle, selon le schéma 1 :

20



X = Br, I, OTf ...

M = Li, B(OH)₂, B(Oalk)₂, MgHal₂, ZnHal ...

Schéma 1

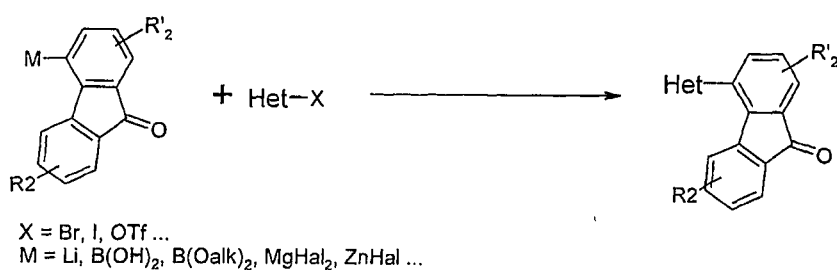
Dans le cadre de l'invention, il est particulièrement avantageux d'utiliser un

25 acide boronique comme dérivé organométallique d'hétérocycle.

37

Dans le cadre de l'invention, il est particulièrement avantageux d'effectuer le couplage en présence d'un catalyseur dérivé de palladium (0), dans les conditions d'une réaction de type Suzuki.

- 5 Réaction de couplage à partir d'un dérivé organométallique de fluorèn-9-one-4-yle : Dans une deuxième méthode générale de synthèse, le couplage inverse peut être envisagé, en particulier en utilisant un hétérocycle bromé ou iodé et un dérivé organométallique de fluorèn-9-one, tel que l'acide 9-oxo-fluorène-4-boronique ou l'un de ses esters, selon le schéma 2 :

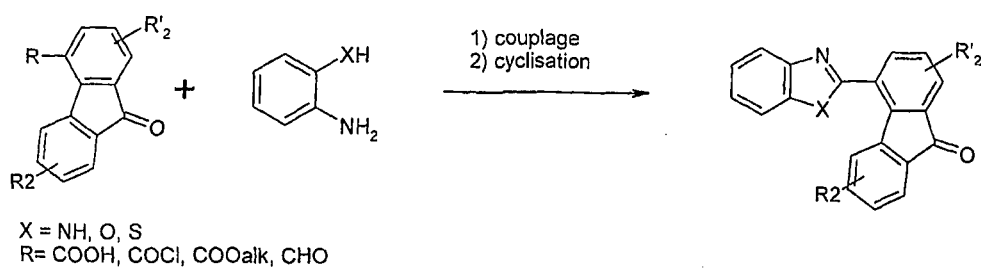


10

Schéma 2

Formation de l'hétérocycle à partir d'un dérivé d'acide ou d'aldéhyde de fluorèn-9-one-4-yle :

- 15 Dans une troisième méthode générale de synthèse, lorsque ledit hétérocycle est de type benzimidazole, benzoxazole, ou benzothiazole, attaché au dérivé de fluorène par sa position 2, il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle par couplage d'un dérivé d'orthophénylènediamine ou d'orthoaminophénol ou d'orthoaminothiophénol avec un acide, un chlorure
- 20 d'acide ou un aldéhyde en position 4 d'une fluorèn-9-one, suivi de cyclisation, selon le schéma 3 :



78

Schéma 3

Lorsqu'on utilise un acide fluorèn-9-one-4-carboxylique, il est particulièrement avantageux d'activer cet acide à l'aide d'un agent de couplage connu de l'homme de l'art, tel que chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), en présence de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT).

Diverses conditions de cyclisation du mélange d'amides intermédiaires peuvent être utilisées dans le cadre de l'invention, tels que l'acide acétique ou un mélange d'acide et d'anhydride trifluoroacétique. Il est également particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'effectuer ce type de cyclisation thermique en milieu acide par chauffage dans un réacteur micro-onde.

Lorsqu'on utilise un dérivé de fluorèn-9-one-4-carboxaldéhyde, il est avantageux dans le cadre de l'invention, d'opérer :

- soit par chauffage micro-onde en présence de silice, selon Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4481-84 ;
- soit en présence de dichloro-dicyano-benzoquinone (DDQ), selon Tetrahedron 1995, 51, 5813-18 ;
- soit en présence d'un mélange de chlorure de thionyle et de pyridine, selon E.P. 511187 ;
- soit en présence de chlorure ferrique, selon Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42.

Lorsque ledit hétérocycle est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, attaché au dérivé de fluorène par sa position 2, il est particulièrement avantageux de former ledit hétérocycle à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'une fluorèn-9-one, en opérant selon le schéma 4 :

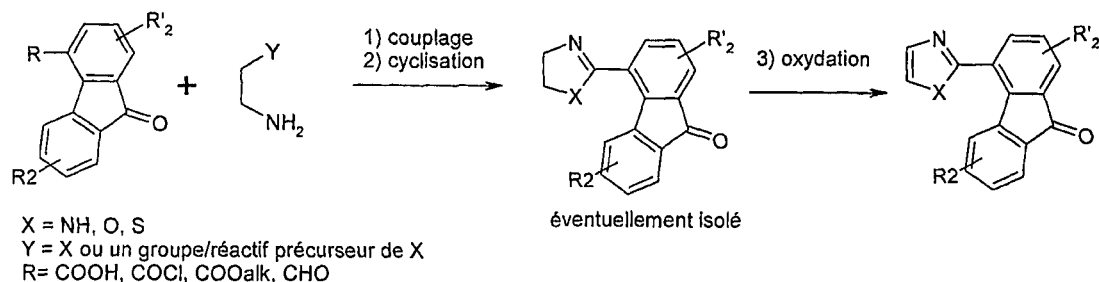


Schéma 4

Dans le cadre de l'invention il est particulièrement avantageux d'opérer :

- 5 1. dans le cas où ledit hétérocycle est un imidazole ou une imidazoline :
 - à partir d'une 2-azido-éthylamine, selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
 - d'une éthylènediamine, selon Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,
 - 10 - de glyoxal et d'ammoniaque, selon J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;
- 15 2. dans le cas où ledit hétérocycle est un oxazole ou une oxazoline :
 - à partir d'un 2-azido-éthanol, selon J. Org. Chem., 61(7), 1996, 2487-96,
 - d'un 2-aminoéthanol, selon J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,
 - de diéthylacétal de 2-aminoacétaldéhyde, selon Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;
- 20 3. dans le cas où ledit hétérocycle est thiazole ou une thiazoline :
 - à partir d'une 2-chloro-éthylamine et de réactif de Lawesson, selon Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
 - d'un 2-aminoéthanethiol, selon J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,
- 25 D'une manière plus générale, il est avantageux dans le cadre de l'invention, de former un hétérocycle quelconque à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'une fluorène-9-one, par

240

l'une quelconque des méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

5

La transformation du radical C=O en radicaux CHR1 tels que définis dans la formule générale (Ia) peut être effectuée selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience), ou Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience).

Réaction de couplage à partir d'un dérivé bromé ou organométallique de fluorèn-4-yle substitué en position 9 par un radical CHR1: Une quatrième méthode générale de synthèse consiste à effectuer d'abord la transformation du radical C=O d'un dérivé fluorèn-9-one, substitué en position 4, par un halogène, un triflate, un boronate ou un acide boronique 9-oxo-fluorène-4-carboxylique, en radical CHR1, tel que défini dans la formule générale (Ia), puis à coupler le dérivé obtenu avec un dérivé d'hétérocycle convenablement substitué par un halogène, un boronate ou acide boronique.

Formation de l'hétérocycle à partir d'un dérivé d'acide ou d'aldéhyde de fluorèn-4-yle substitué en position 9 par un radical CHR1 : Une cinquième méthode générale de synthèse consiste à former l'hétérocycle après avoir introduit préalablement le radical CHR1 sur un acide, un ester, un chlorure d'acide ou un aldéhyde en position 4 de noyau fluorène.

Lorsque ledit hétérocycle est de type benzimidazole, benzoxazole, ou benzothiazole, attaché au dérivé de fluorène par sa position 2, il est avantageux d'effectuer d'abord la transformation du radical C=O d'un dérivé fluorèn-9-one, substitué en position 4, par un dérivé d'acide carboxylique – acide, chlorure d'acide ou ester – ou par un aldéhyde, en radical CHR1, tel

A)

que défini dans la formule générale (I), puis à coupler le dérivé obtenu avec un dérivé d'o.phénylènediaminediamine ou d'o.aminophénol ou d'o.aminothiophénol, selon les conditions décrites précédemment.

Lorsque ledit hétérocycle est de type imidazole, oxazole, ou thiazole, attaché
5 au dérivé de fluorène par sa position 2, il est avantageux d'effectuer d'abord la transformation du radical C=O d'un dérivé fluorèn-9-one, substitué en position 4, par un dérivé d'acide carboxylique – acide, chlorure d'acide ou ester – ou par un aldéhyde, en radical CHR1, tel que défini dans la formule générale (I), puis à former l'hétérocycle selon les méthodes décrites
10 précédemment.

D'une manière plus générale, il est avantageux dans le cadre de l'invention, de former un hétérocycle quelconque à partir d'un acide, d'un chlorure d'acide d'un ester ou d'un aldéhyde en position 4 d'un noyau fluorène substitué en position 9 par un radical CHR1, par l'une quelconque des
15 méthodes de synthèse connues de l'homme de l'art, telles que celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

20 Préparation des composés de formule générale (Ib) dans lesquels L = CO

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = CO, et pour lesquels l'hétérocycle Het est fixé via un atome de carbone, peuvent être avantageusement préparés par une réaction de type Friedel-Crafts selon le schéma 6 :

- 25 - soit par action d'un acide ou d'un chlorure d'acide fluorèn-9-one-4-carboxylique sur un hétérocycle suffisamment riche en électrons, notamment selon la méthode la méthode décrite dans Eur. J. Med. Chem 1988, 23(2), 165-72 ;
- 30 - soit par action d'un chlorure d'acide hétérocyclique sur un dérive de fluorèn-9-one.

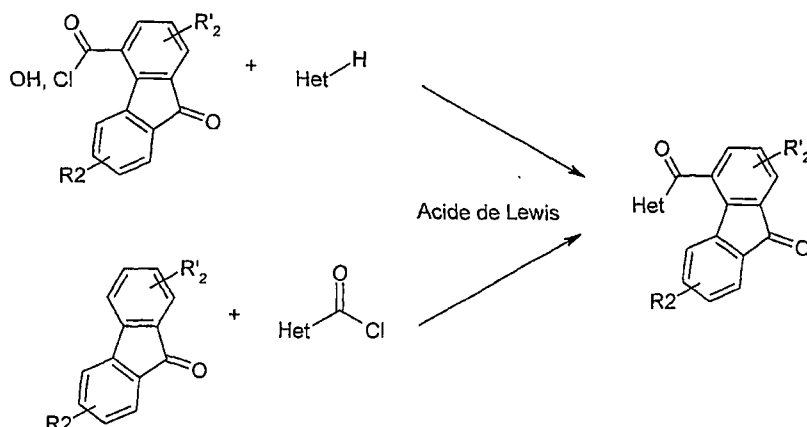


Schéma 6

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = CO, et pour lesquels l'hétérocycle Het est fixé via un atome d'azote, tels que par exemple les hétérocycles de type pyrrole, pyrazole, imidazole, indole, isoindole, indazole, benzimidazole ou imidazo[4,3-c]pyridine, peuvent être
 5 avantageusement préparés par couplage d'un anion dérivé dudit hétérocycle avec un chlorure d'acide fluorén-9-one-4-carboxylique selon le schéma 7 :

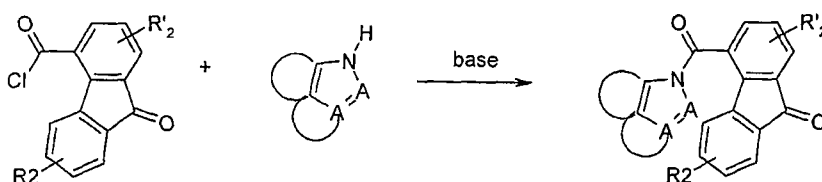


Schéma 7

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = CH₂ peuvent être
 10 avantageusement préparés selon l'une des méthodes générales décrites dans le schéma 8,

- soit par couplage entre un dérivé de 4-halogénométhyl-fluorén-9-one et un composé organique hétérocyclique ;
- soit par cyclisation entre un dérivé d'acide (fluorén-9-one-4-yl)acétique et un noyau aromatique ou hétéroaromatique ortho-disubstitué :

A3

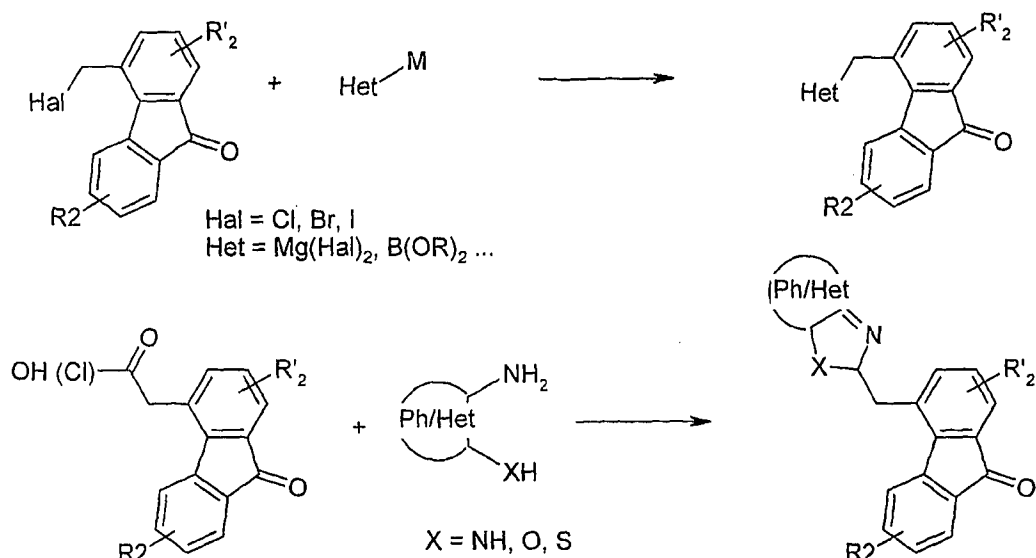


Schéma 8

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = O peuvent être
5 préparés selon l'une quelconque des méthodes générales de synthèse d'
aryl(hétéroaryl)éthers connues de l'homme de l'art, notamment celles
utilisant une catalyse avec de l'iodure de cuivre, en partant :

- soit d'une 4-halogéno-fluorène-9-one et d'un sel alcalin d'hydroxy-
hétérocycle ;
- 10 - soit d'un sel alcalin de 4-hydroxy-fluorène-9-one et d'un halogénure
d'hétéroaryle.

Les composés de formule générale (Ib), dans lesquels L = S peuvent être
préparés selon l'une quelconque des méthodes générales de synthèse d'
aryl(hétéroaryl)thioéthers connues de l'homme de l'art, notamment celles
15 utilisant une catalyse avec de l'acétate de palladium, en partant :

- soit d'une 4-halogéno-fluorène-9-one et d'un sel alcalin de mercapto-
hétérocycle ;
- soit d'un sel alcalin de 4-mercapto-fluorène-9-one et d'un halogénure
d'hétéroaryle.

44

La transformation du radical C=O en radicaux CHR1 tels que définis dans la formule générale (Ib) dans lesquels L = CO, CH₂, O et S peut être effectuée selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al.

5 (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience), ou Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience), selon le schéma 9 :

Pour préparer les composés de formule générale (Ib) dans lesquels L = NH, il est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention, d'inverser la
 10 séquence réactionnelle, en transformant d'abord le radical C=O en radical CHR1, à partir d'un dérivé de 4-nitro-fluorèn-9-one, puis en réduisant le groupe nitro en fonction amine primaire, et enfin en effectuant une hétéroarylation de ladite amine primaire avec un bromure ou un iodure hétérocyclique en présence de palladium(0), dans les conditions de la
 15 réaction d'Hartwig-Buchwald, selon le schéma général 10 :

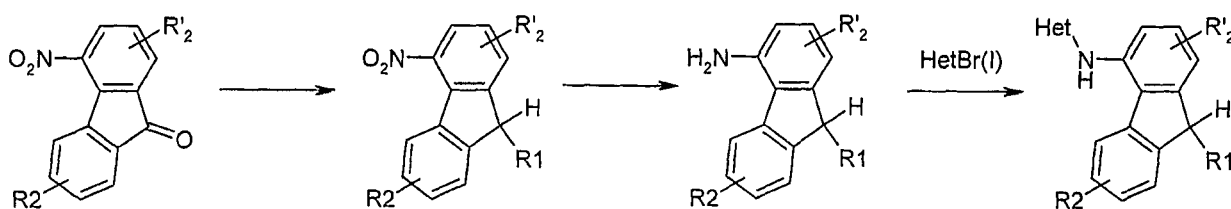


Schéma general 10

Les réactions décrites ci-dessus peuvent être réalisées selon les conditions
 20 décrites dans la préparation des exemples ci-après et également selon les méthodes générales connues de l'homme de l'art, en particulier celles décrites dans : Comprehensive Organic Chemistry, par D. Barton et al. (Pergamon Press) ; Advanced Organic Chemistry, par J. Marsh (Wiley Interscience).

25 Les produits objet de la présente invention sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes: on a constaté qu'ils possédaient notamment

des propriétés inhibitrices des activités des protéines chaperones et notamment de leurs activités ATPasiques.

Parmi ces protéines chaperones, on cite notamment la chaperone humaine HSP90.

- 5 Les produits répondant à la formule générale (I) tels que définis ci-dessus présentent ainsi une activité inhibitrice de la chaperone Hsp90 importante .

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

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

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

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

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- 20 - [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 25 - [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorène-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

- [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 5 - [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide
- 10 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique
- 15 - [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-
- 20 pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
- [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 25 - [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
- 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-
- 30 pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

47

- Enantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique

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

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

10 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

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

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

25 La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.

248

La présente invention concerne ainsi particulièrement l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) dans laquelle la protéine chaperone est HSP90.

- 5 La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine chaperone de type Hsp90 et notamment une telle maladie
10 chez un mammifère.

- La présente invention concerne l'utilisation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies
15 neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou
20 grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.

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

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

29

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

La présente invention concerne ainsi notamment l'utilisation de produits de
5 formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications
précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de
formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers
parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les
glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies
10 lymphoblastiques aiguës, les cancers de la prostate, du pancréas et du
colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les
carcinomes rénaux .

Aussi parmi les principales indications potentielles d'inhibiteurs d'Hsp90,
peut-on citer, à titre non limitatif:

- 15 - les cancers du poumon « à non petites cellules », les cancers du sein, les
cancers de l'ovaire et les glioblastomes qui surexpriment EGF-R ou HER2 ;
- les leucémies myéloïdes chroniques qui surexpriment Bcr-Abl ;
- les leucémies lymphoblastiques aiguës qui surexpriment Flt-3 ;
- les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du pancréas, du colon ou de
20 l'ovaire qui surexpriment Akt ;
- les mélanomes métastatiques et les tumeurs de la thyroïde qui surexpriment
la forme mutée de la protéine B-Raf ;
- les cancers de la prostate androgène-dépendants et androgène-
indépendants ;
- 25 - les cancers du sein estrogène-dépendants et estrogène-indépendants ;
- les carcinomes rénaux qui surexpriment HIF-1a ou la protéine c-met mutée.

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

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

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

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

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

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

20 Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de
25 topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR, les antimétabolites antinéoplasique, les composés du platine, les inhibiteurs de protéasome, comme le Bortezomib, les inhibiteurs d'Histone
30 Déacetylase (HDACs), comme le SAHA, et notamment les inhibiteurs

57

d'HDAC6, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les biphosphonates et le trastuzumab.

- 5 On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules, comme les taxoides, les epothilones, les vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, et l'oxaliplatine, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des
10 antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent être préparés par l'application ou l'adaptation de méthodes connues et notamment des méthodes décrites dans la littérature comme par exemple celles décrites par R.C.Larock dans: Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers,
15 1989.

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

- La partie expérimentale ci-après donne des exemples non limitatifs de
25 produits de départ: d'autres produits de départ peuvent être trouvés dans le commerce ou préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Exemples illustrant l'invention: Les exemples dont la préparation suit illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

52

Tous les exemples décrits ont été caractérisés par spectroscopie RMN du proton et par spectroscopie de masse, la majorité de ces exemples ont également été caractérisés en spectroscopie Infra Rouge.

5 Exemple 1 : Synthèse de [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 250 mL, on dissout 1,5 g de 2-azido-éthylamine, qui peut être préparée selon Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-8194, et 3,5 g de chlorure de l'acide fluorène-4-one-9-carboxylique dans 100
10 mL de dichlorométhane et 4 mL de triéthylamine. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu
15 est empâté à l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché au dessiccateur à 35°C. On obtient ainsi 3,65 g du (2-azido-éthyl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorène-4-carboxylique sous forme d'une poudre jaune, utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 292$ (M+)

20 Etape 2 : Dans un ballon de 250 mL sous atmosphère d'argon, on agite, à température ambiante pendant une nuit, une solution de 3,65 g de (2-azido-éthyl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorène-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, 4 g de di-*tert*-butyldicarbonate et 1,5 g de diméthylaminopyridine dans 55 mL de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel
25 est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 5,25 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (2-azido-éthyl)-(9-oxo-9H-fluorène-4-
30 carbonyl)carbamique sous forme d'une huile orange, utilisée tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LCMS) : $m/z = 392$ (M+)

53

Etape 3 : Dans un ballon de 250 mL sous atmosphère d'argon, on agite à température ambiante pendant 20 heures, une solution de 4,4 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (2-azido-éthyl)-(9-oxo-9H-fluorène-4-carbonyl) carbamique, obtenu à l'étape précédente, et 2,9 g de triphénylphosphine dans un mélange de 52 mL de toluène et 13 mL de dichlorométhane. On amène à sec sous pression réduite. On purifie par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63µm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (95/5 puis 9/1 en volumes), on obtient 1.29 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (4,5-dihydro-imidazole)-2-(9-oxo-9H-fluorène-4-yl)-1-carboxylique, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 0,93 (s, 9H) ; 4,00 (s large, 4H) ; 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,39 à 7,46 (m, 2H) ; 7,53 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,61 (dt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,66 à 7,70 (m, 2H).

Etape 4 : Dans un ballon de 50 mL sous atmosphère d'argon, on refroidit à 0°C une solution de 1,29 g de l'ester *tert*-butyle de l'acide (4,5-dihydro-imidazole)-2-(9-oxo-9H-fluorène-4-yl)-1-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, dans 20 mL de dichlorométhane et l'on ajoute goutte à goutte 8,5 mL d'acide trifluoroacétique. On laisse remonter à température ambiante et on agite pendant 20 heures. On amène à sec sous pression réduite. On ajoute du toluène et on amène à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est empâté dans l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché au dessiccateur à 35°C. On obtient 1,65 g (100%) du trifluoroacétate de l'acide 4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (EI/CI) : m/z = 362 (M⁺).

Etape 5 : Dans un tricol de 100 mL sous atmosphère d'argon, on refroidit à -65°C, une solution de 0,65 mL de chlorure d'oxalyle dans 5 mL de dichlorométhane, puis on ajoute, goutte à goutte, 0,94 mL de diméthylsulfoxyde sur tamis moléculaire 3A. On agite pendant 10 minutes, puis on ajoute, goutte à goutte, une solution de 1.65 g de trifluoroacétate de

54

l'acide 4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one dans 15 mL de dichlorométhane puis 5 mL de triéthylamine. On agite à -65°C pendant une heure, puis on laisse remonter à température ambiante et on agite 2 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau, extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et amenées à sec sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes), on obtient 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : De 7,13 à 7,33 (m étalé, 2H) ; 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,45 à 7,53 (m, 2H) ; 7,64 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,83 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 12,65 (s large, 1H).

Etape 6 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 474 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 933 mg d'acétate de sodium dans 12 mL d'éthanol pendant 20 heures à température ambiante. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris successivement par de l'eau, puis du toluène et enfin empâté dans de l'oxyde diisopropyle. On obtient ainsi 449 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one oxime (Z,E), en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune pâle, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 261$ (M^+).

Etape 7 : On opère en autoclave comme dans l'étape 3 de l'exemple 5, à partir de 449 mg du mélange équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(1H-imidazol-2-yl)-fluorène-9-one oxime, obtenue à l'étape précédente, dans un mélange de 25 mL d'éthanol et 25 mL de tétrahydrofurane, en présence de Nickel activé selon Raney, sous une pression initiale d'hydrogène de 1 bar, à 60°C pendant 3 heures. Après filtration du catalyseur sur Célite,

SS

concentration du filtrat sous pression réduite et purification par empâtage à l'oxyde de diisopropyle, on obtient 367 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-amine, sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Spectre de masse (EI) : $m/z = 247$ (M^+).

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 2,29 (m étalé, 2H) ; 4,76 (s, 1H) ; 7,14 (s large, 1H) ; 7,16 (t partiellement masqué, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,31 (s large, 1H) ; de 7,36 à 7,42 (m, 3H) ; 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,74 (m, 1H) ; 12,4 (s large, 1H).

Etape 8 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5, à partir de 100 mg de 4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-amine, obtenue à l'étape précédente, et 74 mg d'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique dans 2 mL de diméthylformamide, en présence de 116 mg de chlorhydrate de 15 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et 82 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), pendant 20 heures à température ambiante. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 puis 95/5 en volumes), on obtient 52 mg de [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique, sous forme d'une poudre blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI/CI/LCMS) : $m/z = 402$ (M^+).

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,10 (s large, 2H) ; 7,17 (s large, 1H) ; 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,34 (m, 2H) ; 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 8,38 (s, 1H) ; 9,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 12,45 (s large, 1H).

Exemple 2 : Synthèse du [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

Etape 1 : Dans un réacteur photochimique contenant une lampe de 125 W, on introduit successivement 5 g d'acide 9-fluorène-4-carboxylique, 22 g de diacétate d'iodobenzène, 17 g d'iode disublimé et 450 mL de tétrachlorure de carbone. Après 20 heures de chauffage à 78°C et sous radiation, on ajoute 300 mL d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10% et agite pendant 15 minutes. Le précipité est éliminé (produit de départ non réagit) et la phase organique du filtrat est purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi, 1,59 g de 4-iodo-fluorène-9-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 306$ (M⁺)

Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,48 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,66 (dd, J = 1,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,74 (dt, J = 1,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,05 (dd, J = 1,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 8,59 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) .

Etape 2 : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 1,2 g de 4-iodo-fluorène-9-one, obtenue à l'étape 1, dans 30 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,52 g de chlorure de bis (triphenylphosphine) palladium (II), 0,6 g d'acide benzofurane-2-boronique et 0,5 mL de triéthylamine. Après 6 minutes de réaction à 140°C, on concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, extrait par deux fois 20 mL de dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (98-02 en volumes). On obtient ainsi 0,64 g de 4-(benzofuran-2-yl)-fluorène-9-one sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 296$ (M⁺)

ST

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 7,34 à 7,46 (m, 4H) ; de 7,49 à 7,56 (m, 2H) ; 7,71 (m, 2H) ; 7,78 (m, 2H) ; 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) .

Etape 3 : Dans un tricol de 100 mL, on dissout 0,64 g de 4-
5 (benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans 20 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,45 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,88 g d'acétate de sodium sec. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 20 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,58 g du mélange
10 équimoléculaire des oximes Z et E de la 4-(benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'une poudre jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 188°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 311$ (M $^+$)

Etape 4 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,58 g de mélange
15 équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(benzofuran-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 3, dans un mélange de 24 mL d'éthanol et 24 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le filtrat
20 est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 0,4 g de 4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl)-amine, sous forme d'un semi-solide, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 297$ (M $^+$)

Etape 5 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 400 mg de 4-
25 (benzofuran-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl)-amine, obtenue à l'étape 4, dans 9 mL de diméthylformamide, puis on ajoute successivement 283 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 90 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 218 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante.
30 On ajoute alors 50 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes). On obtient ainsi 59 mg de [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

5 sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) > 260°C

Spectre de masse (E/I) : m/z = 441 (M+)

Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,90 (s large, 1H) ; 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,28 (t
10 partiellement masqué, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,53 (m, 5H) ; 7,62 (m, 3H) ; 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 3 : Synthèse du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de
15 l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

Etape 1 : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 1,1 g de 4-iodo-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 2, dans 25 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,46 g de chlorure de (triphenylphosphine) palladium (II), 0,57 g d'acide quinoléin-3-boronique et
20 0,9 mL de triéthylamine. Après 8 minutes de réaction à 140°C, on concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, extrait par deux fois 20 mL de dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle
25 (90-10 en volumes). On obtient ainsi, 0,53 g de 4-(quinoléin-3-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : m/z = 307 (M+)

Etape 2 : Dans un tricol de 50 mL, on dissout 0,53 g de 4-(quinoléine-
30 3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1, dans 15 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,36 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,7 g d'acétate de

59

sodium sec. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 20 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,51 g (92%) du mélange équimoléculaire des oximes Z et E de la 4-(quinoléin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'une
5 poudre jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 204°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 322$ (M+)

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,51 g de mélange
10 équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(quinoléin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 20 mL d'éthanol et 20 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 8 heures. Après refroidissement, on filtre
15 le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi 0,18 g de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

20 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etape 4 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 180 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, obtenue à l'étape 3, dans 4 mL de diméthylformamide, puis on ajoute successivement 123 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 40 mg de 1-
25 hydroxybenzotriazole (HOBT) et 104 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante. On ajoute alors 30 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m)
30 en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes). On obtient ainsi 130 mg de [(4-quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-

60

yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) > 260°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 452$ (M^+)

- 5 Spectre RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,74 (dt, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 6,92 (dd, $J = 2,0$ et $3,5$ Hz, 1H) ; 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,60 à 7,67 (m, 2H) ; de 7,70 à 7,75 (m, 2H) ; 7,88 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 8,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,53 (m étalé, 1H) ; 9,01 (m étalé, 1H) ; 9,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 4 : Synthèse du [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.

- 15 *Etape 1* : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 0,6 g de 4-Iodo-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 2, dans 12 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,28 g de chlorure de bis (triphénylphosphine) palladium (II), 0,29 g d'acide 2-fluoropyridin-5-boronique et 0,55 mL de triéthylamine. Après 6 minutes de réaction à 140°C, on
- 20 concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, extrait par deux fois 20 mL de dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95-05 en volumes). On obtient ainsi 0,28 g de 4-(6-fluoro-
- 25 pyridin-3-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 138°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 275$ (M^+)

- Etape 2* : Dans un tricol de 50 mL, on dissout 0,28 g de 4-(6-fluoro-
- 30 pyridin-3-yl)-fluorèn-9-one obtenue à l'étape 1, dans 10 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,21 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,41 g

b\

d'acétate de sodium sec. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,27 g du mélange équimoléculaire des oximes Z et E de la 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-fluorèn-9-
5 one, sous forme d'un solide jaune pâle, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 290$ (M⁺)

Etape 3 : Dans un autoclave de 50 mL, on dissout 0,27 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de la 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-fluorèn-9-
10 one, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 10 mL d'éthanol et 10 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le concentré sous pression réduite. On obtient ainsi, 0,23 g de 4-(6-fluoro-
15 pyridin-3-yl-9H)-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, sous forme d'une laque jaune, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 276$ (M⁺)

Etape 4 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 230 mg de 4-(6-fluoro-pyridin-3-yl-9H)-fluorèn-9(R,S)-yl]-amine, obtenue à l'étape 3, dans 7 mL de
20 diméthylformamide, puis on ajoute successivement 175 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 57 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 149 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante. On ajoute alors 30 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à l'eau
25 puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi 184 mg de [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous
30 forme d'un solide rosé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) > 260°C

62

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 420$ (M+)

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,91 (dd, $J = 2,0$ et $3,5$ Hz, 1H) ; 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,29 à 7,34 (m, 2H) ; 7,41 (dd, $J = 2,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,55
5 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,61 (m, 2H) ; 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,11 (m étalé, 1H) ; 8,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 8,35 (m étalé, 1H) ; 9,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

10 Exemple 5 : [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère d'Argon, on introduit successivement 0,59 g de 4-iodo-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 2, 0,22 g de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine),
15 0,6 g de carbonate de sodium, 0,5 g d'acide 1-(tert-butoxycarbonyl)-indole-2 boronique, 2,8 mL d'eau et 25 mL dioxanne. Après 1h30 de chauffage à 100°C , on refroidit puis on ajoute du dichlorométhane et de l'eau, lave par trois fois 30 mL d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de
20 silice (20-40 μm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (98-02 en volumes). On obtient ainsi 0,44 g d'ester tertbutylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 170°C

25 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 395$ (M+)

Etape 2 : Dans un monocol de 50 mL, on dissout 0,44 g d'ester tertbutylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique obtenue à l'étape 1, dans 10 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,23 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,45 g d'acétate de sodium sec.
30 Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, ajoute 100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éther de pétrole et séché sous hotte. On obtient ainsi 0,4 g du mélange équimoléculaire des

oximes Z et E de l'ester *tert*.butylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique, sous forme d'un solide jaune pâle, utilisé tel quel dans l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 130°C

5 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 410$ (M+)

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,4 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-(9-oxo-9H-fluorèn-4-yl)-indole-1-carboxylique, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 12 mL d'éthanol et 12 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 8 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 0,38 g d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-[9(R,S)-amino-9H-fluorèn-4-yl]-indole-1-carboxylique, sous forme d'une

10 laque blanche, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 396$ (M+)

Etape 4 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 375 mg d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-[9(R,S)-amino-9H-fluorèn-4-yl]-indole-1-carboxylique, obtenue à l'étape 3, dans 8 mL de diméthylformamide, puis on

20 ajoute successivement 200 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 65 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 169 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique puis on agite 20 heures à température ambiante. On ajoute alors 200 mL d'eau, et on essore le précipité formé qui est ensuite lavé à

25 l'eau, avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'éther de pétrole. On obtient ainsi 400 mg d'ester *tert*.butylique de l'acide 2-[(R,S)-9-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-9H-fluorèn-4-yl]-indole-1-carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle, utilisé tel quel et dont la caractéristique est la suivante :

30 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 540$ (M+)

64

Etape 5 : On dissout 85 mg d'ester *tert*.butyle de l'acide 2-{9-(R,S)-[(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-9H-fluorèn-4-yl}-indole-1-carboxylique, obtenu à l'étape 4, dans 2 mL de dichlorométhane et on ajoute 0,2 mL d'acide trifluoroacétique. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on concentre à sec, puis lave par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, le brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi 35 mg de [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique sous forme d'une poudre blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 440$ (M+).

Spectre RMN 1H (400 MHz, $\square\square\square$ en ppm, DMSO- d_6) : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,59 (s large, 1H) ; 6,91 (d large, J = 3,5 Hz, 1H) ; de 7,02 à 7,11 (m, 2H) ; de 7,13 à 7,22 (m, 2H) ; 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,41 à 7,51 (m, 4H) ; de 7,57 à 7,69 (m, 4H) ; 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,55 (m large, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 6: [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 500 mL, on dissout 2,5 g de 2-amino-phénol dans 120 mL de dichlorométhane, puis on ajoute successivement à température ambiante, 2,8 mL de triéthylamine et 2,5 g de chlorure de l'acide fluorèn-4-one-9-carboxylique. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on verse sur 150 mL d'eau, extrait avec 20 mL de dichlorométhane, lave avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau puis après séchage sur sulfate de magnésium et purification par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 µm), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes), on obtient 1,8 g de (2-hydroxy-phényl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorèn-4-carboxylique utilisé tel quel à l'étape suivante.

25

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 315(M^+)$.

Etape 2 : Dans un réacteur à micro-ondes, on chauffe, à 200°C pendant 30 minutes, une solution de 1,5 g de (2-hydroxy-phényl)-amide de l'acide 9-oxo-9H-fluorèn-4-carboxylique obtenu à l'étape précédente, dans 80 mL d'acide acétique. Après refroidissement, on concentre à l'évaporateur rotatif et purifie le résidu par flash-chromatographie sur gel de silice (40-63 μm), en éluant avec du dichlorométhane, on obtient ainsi, 0,2 g de (4-benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune, et dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 297(M^+)$.

Etape 3 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 280 mg de (4-benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 196 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 386 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 48 heures dans 12 mL d'éthanol. Après lavage à l'eau et à l'éther de pétrole du précipité formé, on obtient après filtration et séchage 220 mg de (4-benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'un solide blanc cassé, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 206°C

20 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 312(M^+)$.

Etape 4 : Dans un autoclave de 50 mL, on dissout 0,22 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(benzoxazol-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 3, dans un mélange de 12 mL d'éthanol et 12 mL de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi, 0,21 g de [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amine sous forme d'une laque brune, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 298 (M^+)$

b8

Etape 5 : On opère comme dans l'étape 3 de l'exemple 5 à partir de 205 mg de [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amine, obtenue à l'étape 4, et de 123 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 145 mg d'EDCI et de 47 mg d'HOBT, dans 6 mL de DMF pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 50 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de nouveau à l'eau. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/05 en volumes). Après évaporation à sec sous vide, on triture le solide obtenu dans de l'éther de pétrole, filtre et sèche sous vide à 40°C. On obtient ainsi 129 mg de [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) >260°C

Spectre de RMN 1H (400 MHz - DMSO-d6) δ en ppm : 6,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,91 (d large, J = 3,5 Hz, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; de 7,48 à 7,56 (m, 2H) ; 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,63 (t, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 8,25 à 8,35 (m, 2H) ; 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (m large, 1H)

Exemple 7: [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tube pour micro-ondes, on dissout 0,5 g de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenu selon J. Amer. Chem. Soc, 57, 2443-6, 1935, dans 12 mL d'éthanol, puis on ajoute successivement 0,27 g de chlorure de bis (triphénylphosphine) palladium (II), 0,25 g d'acide pyrimidino-5-boronique et 0,54 mL de triéthylamine. Après 18 minutes de réaction à 140°C, on concentre à sec, reprend au dichlorométhane et à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 µm) en

S J

éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 0,3 g de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante dont la caractéristique est la suivante :

- 5 Point de fusion (Kofler) : 188°C

Etape 2 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 300 mg de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 242 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 477 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 24 heures dans 10 mL d'éthanol. Après
10 concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau et le précipité formé est essoré puis rincé au pentane. On obtient ainsi, 310 mg de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'un solide jaune, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 Point de fusion (Kofler) : 222°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 273$ (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 50 mL, on dissout 0,31 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(pyrimidin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 15 mL d'éthanol et 15 mL de
20 tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi, 0,3 g de 4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine
25 sous forme d'une laque brune, utilisée telle quelle et dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 259$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 290 mg de 4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape
30 4, et de 200 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 236 mg d'EDCI et de 77 mg d'HOBt, dans 15 mL de DMF

pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 50 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de nouveau à l'eau. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un
 5 mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/05 en volumes). On obtient ainsi 195 mg de [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) >260°C

10 Spectre de masse (E/I) : m/z = 403 (M+)

Spectre de RMN 1H (400 MHz - DMSO-d6) δ en ppm : 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,91 (d large, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ;
 15 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,98 (s, 2H) ; 9,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 9,39 (s, 1H) ; 11,85 (m large, 1H) .

Exemple 8: [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

20 *Etape 1 :* Dans un tricol de 250 mL, on introduit successivement 2 g de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 175 mg d'acétate de palladium (II), 3,8 g d'acétate de potassium, 4,8 g de 4,4,5,5,4',4',5',5'-octaméthyl-2,2'-bi[1,3,2-dioxaborolanyl] et 150 mL de diméthylformamide. Un courant d'argon est passé dans la
 25 solution obtenue pendant 1 heure puis on chauffe vers 70°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite, on ajoute 200 mL d'eau au filtrat, extrait par trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange
 30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/05 en volumes). On obtient ainsi, 2 g de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, sous forme

de solide jaune et qui est utilisé tel quel à l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 306$ (M+)

Spectre de ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 1,40 (s, 12H) ; 7,39 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; de 7,59 à 7,66 (m, 2H) ; 7,71 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,87 (dd, $J = 1,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 8,47 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) .

Etape 2 : Dans un tricol de 250 mL, sous atmosphère d'Argon, on introduit successivement 2 g de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, 1 g de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 2,2 g de carbonate de césium, 0,96 g de 2-bromo-quinoléine obtenue selon Tetrahedron Letters, 40, (1999), 7477-78, et 60 mL de diméthylformamide anhydre. Après 5h30 de chauffage à 80°C, on refroidit puis on verse sur 200 mL d'eau, extrait par trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi, 0,95 g de 4-(quinoléin-2-yl)-fluorèn-9-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 155°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 307$ (M+)

Etape 3 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5 à partir de 940 mg de 4-quinoléin-2-yl-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 640 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,25 g d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 24 heures dans 26 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau et le précipité formé est filtré puis rincé au pentane. On obtient ainsi, 910 mg de 4-(quinoléin-2-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 260°C



Spectre de masse (E/I) : $m/z = 322$ (M+).

Etape 4 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 0,9 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(quinoléin-2-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 3, dans un mélange de 40 mL d'éthanol et 40 mL
5 de tétrahydrofurane, on ajoute une pointe de spatule de Nickel activé selon Raney puis on soumet à une pression initiale d'hydrogène de 1 bar et on chauffe l'autoclave à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre le catalyseur sur Célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice (20-40 μ m) en éluant
10 avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-05 en volumes). On obtient ainsi, 0,72 g de 4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etape 5 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de
15 200 mg de 4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 4, et de 116 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 137 mg d'EDCI et de 45 mg d'HOBt, dans 6 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 60 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 6 fois 20 mL d'eau, puis avec une
20 solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis à l'éther isopropylique. On obtient ainsi, 185 mg de [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc rosé dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Point de fusion (Kofler) = 260°C

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 452$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,92 (s, 1H) ; 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ;
7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,44 à 7,54 (m, 3H) ; de 7,57 à 7,65 (m, 2H) ; de
30 7,62 à 7,75 (m, 2H) ; 7,78 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 8,06

M

(d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,9 (s, 1H) .

Exemple 9: (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-9H-fluoren-9(R,S)-yl)-amide
5 de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 165 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 109 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 230 mg de carbonate de césium, 93 mg de 2-bromo-
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine dans 2 mL de diméthylformamide anhydre. Après 18 minutes de chauffage à 140°C, on verse sur 50 mL d'eau, et on filtre le précipité formé qui est ensuite dissout dans 20 mL d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol, séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-
15 chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 µm), en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi 70 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : m/z = 297 (M+)

20 La 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine peut être obtenue par une réaction de diazo-bromation de Sandmeyer-Gattermann à partir de la [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-2-amine, elle même préparée selon Monatsch Chem. 1983, 114, 789.

Etape 2 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 65
25 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 45,6 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 89,7 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 2 heures, puis au reflux pendant 9 heures et 30 minutes dans 26 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de
30 l'eau et le précipité formé est filtré puis séché sous vide à 50°. On obtient ainsi 67 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fluorèn-9-one oxime, en

mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 312$ (M+).

Etape 3 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 67 mg de mélange
5 équi-moléculaire des isomères Z et E de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-
fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 2 mL
d'éthanol, 1 mL d'acide acétique et 1 mL d'eau, puis on ajoute 56 mg de zinc
et on agite à température ambiante pendant 1 heure. Après filtration de
l'excès de zinc sur Célite, rinçage à l'éthanol et concentration à sec sous
10 pression réduite, le résidu est repris avec 50 mL d'eau. Le pH est amené à 12
par addition d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium et le précipité
formé est essoré, puis repris par 50 mL d'un mélange de dichlorométhane et
de méthanol, agité pendant 15 minutes et enfin filtré. On obtient ainsi 54 mg
de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, sous
15 forme d'une poudre blanc-cassé utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la
caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 298$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 48
mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine,
20 obtenue à l'étape 3, et de 28,7 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-
carboxylique, en présence de 33,9 mg d'EDCI et de 12,3 mg d'HOBT, dans 1
mL de DMF pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau
et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une
solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après
25 séchage sous vide à 50°, on obtient ainsi 65 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridin-2-yl]-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige clair dont la
caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 452$ (M+)

30

73

Exemple 10 : [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 410 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, 5 obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 535 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 535 mg de carbonate de césium et 555 mg de N-*tert*-butyloxycarbonyl-3-iodo-1,4-benzoxazine dans 10 mL de diméthylformamide anhydre. Après 12 minutes de chauffage à 140°C, on verse sur 60 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate 10 de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 µm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi 421 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide 15 beige dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 411$ (M⁺)

La N-*tert*-butyloxycarbonyl-3-iodo-1,4-benzoxazine peut être obtenue en opérant selon Tetrahedron Lett. (1998), 39(32), 5763-4.

Etape 2 : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 5, à partir de 374 20 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 189,5 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 373 mg d'acétate de sodium agités à température ambiante pendant 3 jours dans 15 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est essoré, lavé 25 avec de l'éther de pétrole puis séché à l'air. On obtient ainsi 340 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 323$ (M⁺).

30 Point de fusion (Kofler) = 223°C.

74

Etape 3 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 190 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 4 mL d'éthanol, 2 mL d'acide acétique et 2 mL d'eau, puis on ajoute 116,5 mg de zinc et on agite à température ambiante pendant 2 heures. Après filtration de l'excès de zinc sur Célite, on rince au dichlorométhane puis à l'éthanol, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol ammoniacal 0,7N (98-2 en volumes). On obtient ainsi 134 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, sous forme d'une huile visqueuse jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 412$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 210 mg de 4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 90,89 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 107,34 mg d'EDCI et de 34,96 mg d'HOBt, dans 4 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes, on obtient 195 mg de [4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide jaune, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 556$ (M+)

Etape 5 : Dans un ballon de 25 mL, on dissout 180 mg de 4-[(N-*tert*-butyloxycarbonyl-1,4-benzoxazin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, obtenu à l'étape précédente, dans

75

10 mL de dichlorométhane, puis on introduit lentement 1 mL de solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane et on agite une nuit à température ambiante. Après concentration à sec, le résidu est repris dans 20 mL d'une solution 7N de méthanol ammoniacal et de nouveau concentré à sec. Après
5 purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes, on obtient 80 mg de [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les
10 suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 456$ (M⁺)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz – DMSO d₆) δ en ppm : 5,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 5,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H) ; 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J = 8,0
15 Hz, 1H) ; de 7,33 à 7,42 (m, 3H) ; 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,87 (m, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 9,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

20 Exemple 11 : [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique

Dans un tricol de 50 mL sous atmosphère d'argon, on agite à température ambiante pendant 10 minutes 308,4 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue comme à l'étape 3 de l'exemple 3, et 239
25 mg d'ester éthylique de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique dans 32 mL de tétrahydrofurane. A la suspension brune ainsi obtenue, on ajoute 1 mL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le tétrahydrofurane et on agite 1 heure à température ambiante. Cette opération – addition de 1 mL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le
30 tétrahydrofurane puis agitation 1 heure à température ambiante – est répétée deux fois supplémentaires. On ajoute alors 100 mL d'une solution aqueuse

76

0,1N d'acide chlorhydrique et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est réextraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 90 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 453$ (M⁺)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,88 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,53 (s large, 1H) ; 8,82 (s, 1H) ; 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 12,4 (s large, 1H).

Exemple 12 : [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 284 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 280 mg de palladium (0) tétrakis (triphenylphosphine), 443,5 mg de carbonate de césium et 150 mg de 2-chloroquinoxaline dans 5 mL de diméthylformamide anhydre. Après 30 minutes de chauffage à 140°C, on verse sur 60 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-

77

20 en volumes). On obtient ainsi 175 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 170
5 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 115 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 226 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures, puis au reflux pendant 3 heures dans 8 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec
10 de l'éther de pétrole puis séché à l'air. On obtient ainsi 175 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre grise, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 323$ (M+).

15 *Etape 3* : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 175 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(quinoxalin-2-yl)fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 2,5 mL d'éthanol, 2,5 mL d'acide acétique et 5 mL d'eau, puis on ajoute 141,5 mg de zinc et on agite à température ambiante pendant 5 heures. Après filtration de l'excès de zinc
20 sur Célite, rinçage à l'éthanol, on ajoute 20 mL d'une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol et on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes). On obtient ainsi 30 mg
25 de 4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, sous forme d'une meringue jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 309$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 30
30 mg de 4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 17,3 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de

FR

20,4 mg d'EDCI et de 6,6 mg d'HOBT, dans 1 mL de DMF pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-
5 chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2 en volumes, on obtient 15 mg de [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 453$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,92 (dd, $J = 2,0$ et $3,5$ Hz, 1H) ; 7,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,60 à 7,68 (m, 3H) ; 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,98 (m, 2H) ;
15 8,17 (m, 1H) ; 8,26 (m, 1H) ; 8,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,22 (s, 1H) ; 9,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 13 : [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique

20 On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 400 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue comme à l'étape 4 de l'exemple 8, et de 282,4 mg d'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, en présence de 246 mg d'EDCI et de 173,5 mg d'HOBT, dans 12 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 60 mL
25 d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 6 fois 20 mL d'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis à l'éther isopropylique. Après purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 245 mg de
30 [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-

29

imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z \approx 532$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (500 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,80 (m large, 1H) ; 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,91 (m large, 1H) ; 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,49 (m large, 1H) ; 8,53 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 9,00 (m étalé, 1H) ; 9,47 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 13,4 (m étalé, 1H) .

Exemple 14 : [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL, on introduit successivement 864 mg de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-morpholino-pyridine, 773 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine) et 1,635 g de carbonate de césium dans 21 mL de diméthylformamide anhydre. Après 20 heures de chauffage à 120°C, on verse sur 25 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 μm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 1 g de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z \approx 342$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 1 g 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 609 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,198 g d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures dans 27 mL d'éthanol.

10

Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec du pentane puis séché à l'air. On obtient ainsi 1 g de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune, utilisée
5 telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 357$ (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 1 g de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 25 mL d'éthanol et 25
10 mL de tétrahydrofurane, puis on ajoute 175 mg de Nickel de Raney et on agite sous une pression de 1 bar d'hydrogène pendant 10 heures à 60°C. Après filtration et lavage à l'éthanol du catalyseur, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 960 mg de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'un solide vert clair utilisé tel quel à
15 l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 343$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 343 mg de 4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à
20 l'étape 3, et de 162 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 211 mg d'EDCI et de 148,6 mg d'HOBt, dans 10 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après
25 purification par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 240 mg de [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 487$ (M+)

Z1

Spectre de RMN ^1H (500 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 3,55 (m, 4H) ; 3,87 (m, 4H) ; 6,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,90 (dd, $J = 2,0$ et 3,0 Hz, 1H) ; 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,23 (m, 2H) ; 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,62 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 7,70 (m étalé, 1H) ; 8,22 (s large, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,9 (s large, 1H) .

Exemple 15 : [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique

10 On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 308 mg de 4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue comme à l'étape 4 de l'exemple 8, et de 173,6 mg d'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique, en présence de 211 mg d'EDCI et de 148,6 mg d'HOBT, dans 10 mL de DMF pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est versé sur 60 mL
15 d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 6 fois 20 mL d'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis à l'éther isopropylique. Le produit brut est purifié successivement par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 μm), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), puis
20 CLHP sur une colonne Kromasil C18 10 μm (longueur 35 cm, diamètre 8 cm) en éluant avec un mélange d'eau, contenant 0,1% d'acide trifluoroacétique, et d'acétonitrile (65/35 en volumes). On obtient ainsi 106 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les
25 suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 463$ (M^+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,09 (s, 2H) ; 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ;
30 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,88 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,10 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,17 (d, $J =$

7,5 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,51 (s large, 1H) ; 8,99 (s large, 1H) ; 9,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H) .

Exemple 16 : [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide

5 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL sous argon, on dissout 243,4 mg d'indazole dans 10 mL de diméthylformamide anhydre, puis on ajoute, par fraction, 99 mg d'hydrure de sodium et on agite, pendant 30 minutes, jusqu'à dissolution complète. On ajoute alors une solution de 500 mg du chlorure de
10 l'acide fluorèn-9-one-4-carboxylique dans 7 mL de diméthylformamide. Après 1 heure et 30 minutes d'agitation à température ambiante, on chauffe pendant 1 heure à 70°C, puis on maintient l'agitation pendant 1 nuit. On verse sur 100 mL d'eau, le précipité formé est essoré puis lavé avec de l'éther de pétrole et séché à l'air. On obtient ainsi 385 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-
15 fluorèn-9-one, sous forme d'un solide jaune dont la caractéristique est la suivante :

• Spectre de masse (E/I) : $m/z = 324$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 385 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente,
20 de 318 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 318 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 3 heures, puis au reflux pendant 1 heures dans 20 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec de l'éther de pétrole puis séché à l'air. On obtient ainsi 364
25 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre jaune, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 339$ (M+).

Etape 3 : Dans un tricol de 25 mL, on dissout 360 mg de mélange
30 équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 9,5 mL d'éthanol, 4,5 mL

d'acide acétique et 4,5 mL d'eau, puis on ajoute 277,5 mg de zinc et on agite à température ambiante pendant 1 heure et 30 minutes. Après filtration de l'excès de zinc sur Célite, rinçage à l'éthanol, on ajoute 20 mL d'une solution 7N d'ammoniac dans le méthanol et on concentre à sec sous pression
5 réduite. Le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (15-40 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5 en volumes). On obtient ainsi 239 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'un solide blanc utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

10 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 325$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 235 mg de 4-(indazole-1-carbonyl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 128,8 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 152,2 mg d'EDCI et de 49,8 mg d'HOBT, dans 5 mL de DMF
15 pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (20-40 μ m), en éluant avec du dichlorométhane puis avec des mélanges de dichlorométhane et de méthanol
20 (98-2 puis 95-5 en volumes), on obtient 122 mg de [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) = 220°C

25 Spectre de masse (E/I) : $m/z = 453$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,92 (dd, J = 2,0 et 3,0 Hz, 1H) ; 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,60 à
30 7,69 (m, 3H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 5,0

84

Hz, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 9,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 17 : [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide
5 de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un tricol de 50 mL, on introduit successivement 1,062 g de 4-bromo-fluorèn-9-one, qui peut être obtenue selon J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 947 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine)
10 et 2,003 g de carbonate de césium dans 32 mL de diméthylformamide anhydre. Après 20 heures de chauffage à 120°C, on concentre le diméthylformamide sous pression réduite puis on verse sur 25 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est
15 purifié par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 µm), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi 455 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'un solide brun clair dont la caractéristique est la suivante :

20 Spectre de masse (E/I) : m/z = 296 (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 450 g 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 317 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 623 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures dans 14 mL
25 d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec du pentane puis séché à l'air. On obtient ainsi 450 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre
30 jaune, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

85⁷

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 311$ (M+).

Etape 3 : Dans un autoclave de 100 mL, on dissout 450 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 12 mL d'éthanol et 12 mL de tétrahydrofyrane, puis on ajoute 90 mg de Nickel de Raney et on agite sous une pression de 1 bar d'hydrogène pendant 10 heures à 60°C. Après filtration et lavage à l'éthanol du catalyseur, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 400 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'un solide verdâtre utilisé tel quel à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 297$ (M+)

Etape 4 : On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 400 mg de 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 218 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 284 mg d'EDCI et de 200 mg d'HOBt, dans 13,5 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 25 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 175 mg de [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 441$ (M+) :

Spectre de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,55 (dd, J = 2,0 et 3,0 Hz, 1H) ; 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,92 (dd, J = 2,0 et 3,0 Hz, 1H) ; 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; de 7,55

26

à 7,68 (m, 4H) ; 8,02 (m étalé, 1H) ; 8,27 (m étalé, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,8 (s large, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

Exemple 18 : [4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un réacteur micro-onde, on introduit successivement 916 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-fluorèn-9-one, obtenue comme à l'étape 1 de l'exemple 8, 671 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 1,42 g de carbonate de césium et 1 g de N8-pivaloyl-3-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridine dans 20 mL de diméthylformamide anhydre. Après 20 heures de chauffage à 120°C, on verse sur 60 mL d'eau, et on extrait 2 fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le solide brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec du cyclohexane puis avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi 1,1 g de 4-(N8-pivaloyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one, sous forme d'une meringue jaune dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 396$ (M+)

Etape 2 : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, à partir de 950 mg de 4-(N8-pivaloyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one, obtenue à l'étape précédente, de 500 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 983 mg d'acétate de sodium, agités à température ambiante pendant 20 heures, puis au reflux pendant 3 heures dans 22 mL d'éthanol. Après concentration du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau ; le précipité formé est filtré, lavé avec du pentane puis séché à l'air. On obtient ainsi 750 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, en mélange 50-50 des isomères Z et E, sous forme d'une poudre grise, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 327$ (M+).

83

Etape 3: Dans un autoclave de 250 mL, on dissout 750 mg de mélange équimoléculaire des isomères Z et E de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9-one oxime, obtenue à l'étape 2, dans un mélange de 23 mL d'éthanol et 23 mL de tetrahydrofyrane, puis on ajoute 143 mg de Nickel de Raney et on agite sous une pression de 1 bar d'hydrogène pendant 8 heures à 60°C. Après filtration et lavage à l'éthanol du catalyseur, on concentre à sec sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 700 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, sous forme d'une gomme verdâtre utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 313$ (M+)

Etape 4: On opère comme dans l'étape 4 de l'exemple 5 à partir de 700 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-fluorèn-9(R,S)-yl-amine, obtenue à l'étape 3, et de 362 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, en présence de 471 mg d'EDCI et de 332 mg d'HOBT, dans 23 mL de DMF pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 7 mL d'eau et le précipité formé est essoré, lavé avec 10 mL d'eau, puis 3 fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Après purification par flash-chromatographie sur 100 g de gel de silice (40-60 μ m), en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5-2,5 en volumes), on obtient 510 mg de [4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (E/I) : $m/z = 457$ (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 1,85 (m, 2H) ; 2,77 (m, 2H) ; 3,48 (m, 2H) ; 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,61 (s large, 1H) ; 6,91 (dd, $J = 2,0$ et 3,0 Hz, 1H) ; de 7,15 à 7,33 (m, 5H) ; 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; de 7,51 à 7,67 (m, 3H) ; 7,84 (s large, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H) ; 9,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,85 (s large, 1H) .

28

Exemple 19 : 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9-(R,S)-yl-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

Etape 1 : Dans un ballon de 1 L contenant 30 g d'acide
5 monochloracétique dissous dans 150 mL d'eau distillée, on additionne par petites portions 24,1 g de carbonate de potassium. Après agitation pendant 15 minutes après la fin de cette addition (fin de l'effervescence), on ajoute 30 g de 2-aminopyridine et porte le milieu réactionnel au reflux pendant 6 heures. On laisse revenir à température ambiante durant la nuit. La
10 suspension rosâtre est filtrée, le solide est lavé avec de l'eau distillée puis est séché sous vide à 40°C. On obtient 15 g d'un solide beige de 2-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine.

Etape 2 : Dans un ballon de 500 mL contenant 1 g de 2-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine obtenue à l'étape précédente et 60 mL de toluène on
15 ajoute 2.6 g de N-phenyl -bis(trifluorométhanesulfonimide) et 1 mL de triéthylamine puis chauffe au reflux. Après 2 heures et 4 heures de reflux on rajoute respectivement 2,5 mL et 5 mL de triéthylamine puis continue encore le reflux pendant 8 heures. Après refroidissement on ajoute 50 mL d'eau distillée, décante et ré-extrait la phase aqueuse avec 3 fois 50 mL d'acétate
20 d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 50 mL d'eau distillée, 1 fois 50 mL de solution de chlorure de sodium saturée puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec sous vide, on chromatographie le résidu huileux sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 0,3 g de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-
25 imidazo[1,2-a]pyridine sous forme de cristaux blancs dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 266$ (M+).

Etape 3 : Dans un ballon de 100 mL on chauffe sous argon à 120°C un mélange de 178 mg de 4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-
30 fluorèn-9-one, obtenue à l'étape 1 de l'exemple 8, 150 mg de 2-trifluorométhanesulfonyloxy-imidazo[1,2-a]pyridine obtenue à l'étape

précédente, de 130 mg de palladium (0) tétrakis (triphénylphosphine), 276 mg de carbonate de césium dans 20 mL de diméthylformamide anhydre pendant 3 heures. Après évaporation à sec sous vide du milieu réactionnel, on reprend le résidu par 20 mL d'eau distillée et extrait avec 8 fois 15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 fois 15 mL d'eau distillée, 15 mL de solution de chlorure de sodium saturée puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation à sec sous vide, on chromatographie le résidu huileux sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (4 :6). On obtient 120 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one sous forme de cristaux jaunes dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 296(M^+)$.

Etape 4 : Dans un ballon de 100 mL, on agite sous argon à température ambiante 120 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one obtenue à l'étape précédente, 84 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et 160 mg d'acétate de sodium dans 5 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris dans 10 mL d'eau distillée et le précipité est filtré, lavé avec 3 fois 1,5 mL d'eau distillée, 2 fois 1,5 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 3 fois 1,5 mL d'eau distillée puis séché sous vide. On obtient 48 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one oxime, en mélange équimoléculaire des isomères Z et E, sous forme d'un solide beige dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 311 (M^+)$.

Etape 5 : Dans un ballon de 25 mL on agite à température ambiante durant 1 nuit 102 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-fluorèn-9-one oxime obtenue à l'étape précédente et de 86 mg de zinc en poudre dans un mélange de 0,6 mL d'acide acétique, 0,6 mL d'eau distillée et 0,6 mL d'éthanol. Après addition de Celite, on filtre le milieu réactionnel et lave le précipité avec 3 fois 1,5 mL d'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice (40-63 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane- éthanol-ammoniac 7N dans méthanol

(90/10/0,5 en volumes). On obtient 95 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine sous forme d'une meringue beige dont la caractéristique est la suivante :

Spectre de masse (LC/MS) : $m/z = 297$ (M+).

- 5 *Etape 6* : Dans un ballon de 50 mL on agite sous argon durant une nuit à température ambiante, 94 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amine obtenue à l'étape précédente, 51 mg d'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique, 61 mg d'EDCI et 21 mg de HOBt dans 10 mL de DMF. Après évaporation à sec sous vide du milieu réactionnel, on reprend le
- 10 résidu par 15 mL d'eau distillée et extrait avec 3 fois 15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques regroupées sont lavées avec 10 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 10 mL d'eau distillée, 10 mL de solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de
- 15 silice (40-63 μm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane-éthanol (92,5 : 7,5). On obtient ainsi 38 mg de 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 270°C

- 20 Spectre de masse (LC/SM) : m/z 441 (M+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 6,91 (dd, $J = 2,0$ et 3,5 Hz, 1H) ; 7,00 (dt, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 7,21 (dt, $J = 1,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,28 à 7,39 (m, 2H) ; 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,62 (m, 3H) ; 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 8,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 9,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 11,9 (s large, 1H) .

- Exemples 20 et 21 : Enantiomère lévogyre et énantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- 30

91

95 mg de [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, obtenu comme à l'exemple 13 sont dédoublés par Chromatographie Liquide Haute Performance sur une colonne de 350 mm de longueur et 50 mm de diamètre remplie de silice Chiralpak
 5 50801 20µm, en éluant avec un mélange d'acétonitrile et de méthanol (90/10 en volumes) à un débit de 50 mL/mn, en suivant la séparation par détection UV à 254 nM.

En récupérant et en concentrant sous pression réduite la seconde fraction éluee (temps de rétention 9,86 minutes), on obtient 38,9 mg de l'énantiomère
 10 lévogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

$$\alpha_{20}^D = -109.4 \pm 1,6^\circ \text{ (c = 0,47; DMSO)}$$

15 En récupérant et en concentrant sous pression réduite la seconde fraction éluee (temps de rétention 16,91 minutes), on obtient 31,1 mg de l'énantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique, sous forme d'une meringue blanche dont la caractéristique est la suivante :

20 $\alpha_{20}^D = + 87.5 \pm 1,5^\circ \text{ (c = 0,41; DMSO)}$

Exemple 22 : composition pharmaceutique:

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 1 0,2 g
 25 Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g
 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 23 : composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- 30 Produit de l'exemple 16 0,2 g
 Excipient pour un comprimé terminé à..... 1 g

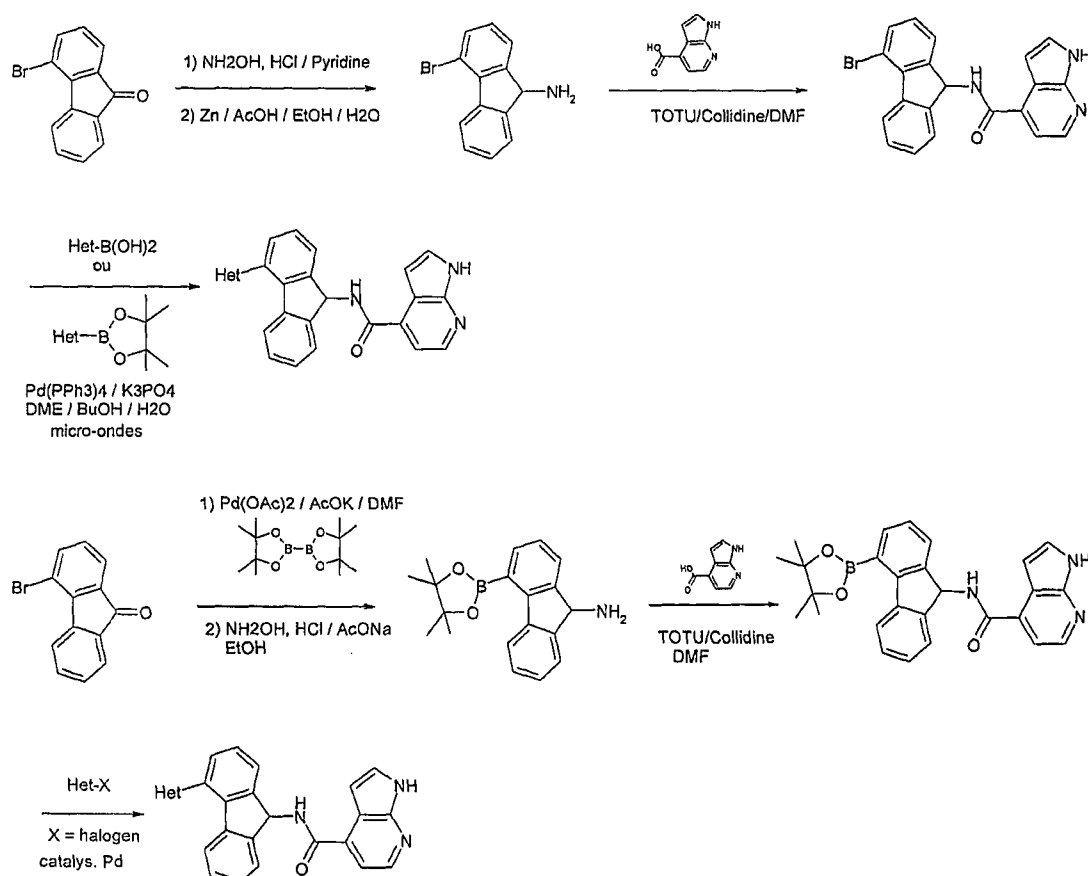
92

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

La présente invention comprend également toutes les compositions pharmaceutiques préparées avec tout produit de formule (I) selon la présente invention

5 Exemples 24-01 à 24-106 :

En opérant selon les méthodes générales décrites précédemment, et plus spécifiquement selon l'un des 2 schémas ci-dessous,



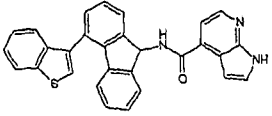
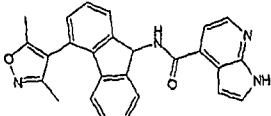
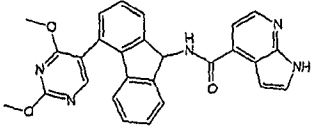
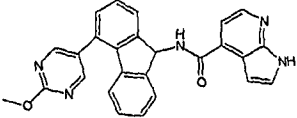
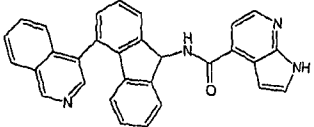
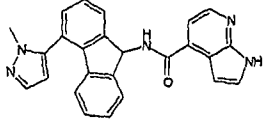
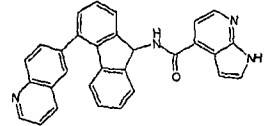
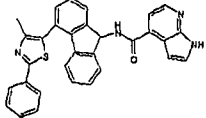
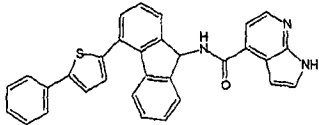
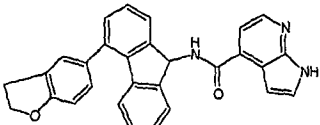
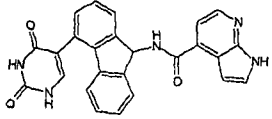
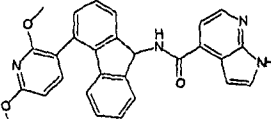
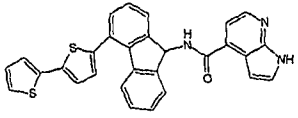
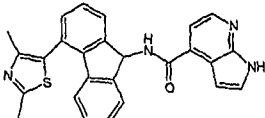
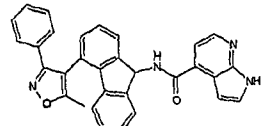
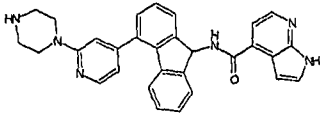
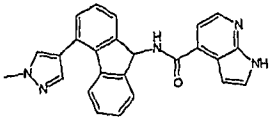
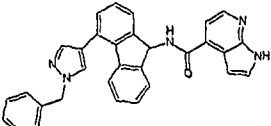
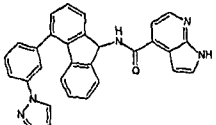
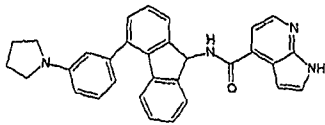
on obtient (après déprotection des groupes protecteurs présents si nécessaire) les composés du tableau 1 ci-dessous qui constituent également

15 des exemples de réalisation de la présente invention.

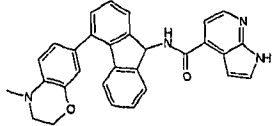
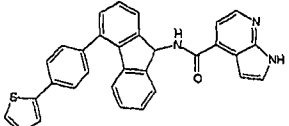
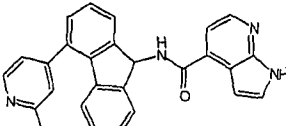
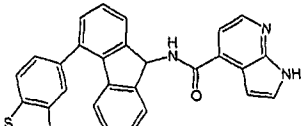
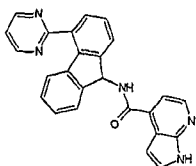
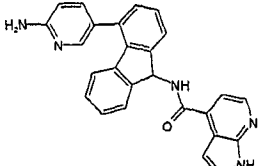
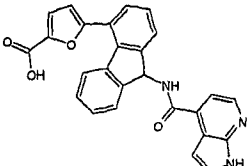
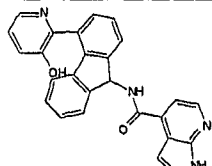
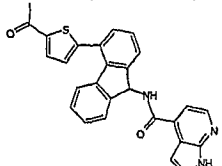
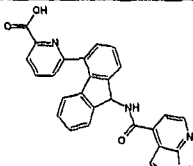
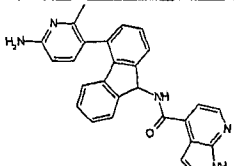
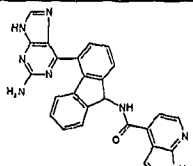
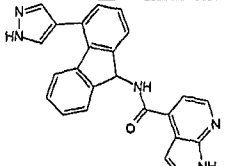
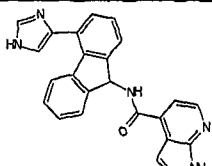
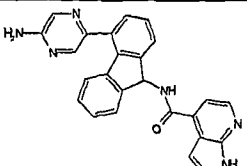
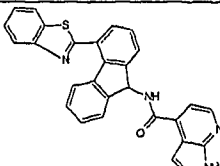
13

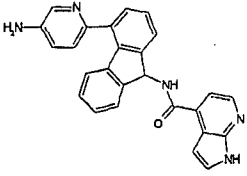
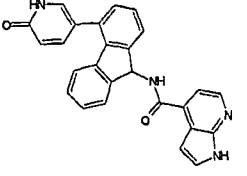
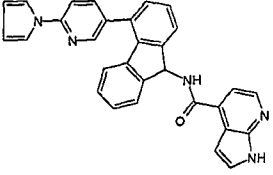
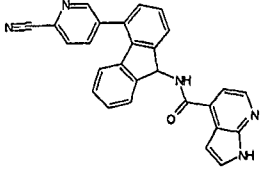
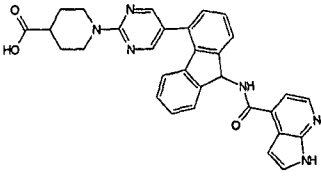
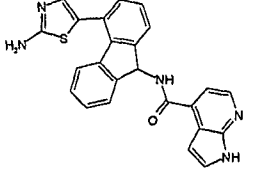
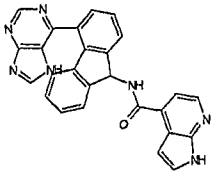
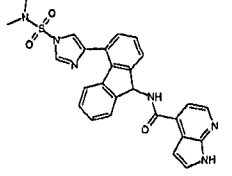
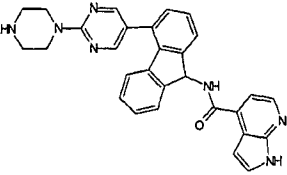
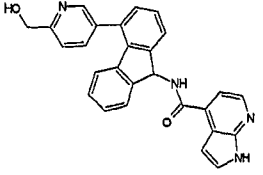
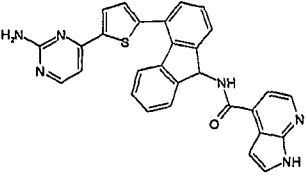
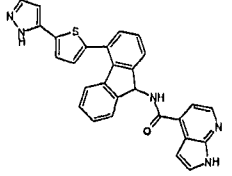
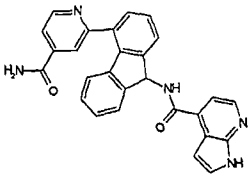
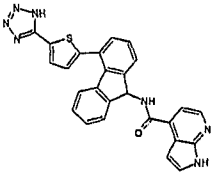
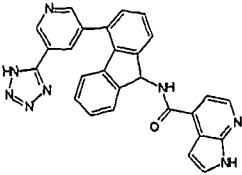
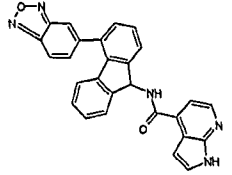
Tableau 1 : exemples 24-01 à 24-106

Exemple	Structure	Exemple	Structure
24-01		24-02	
24-03		24-04	
24-05		24-06	
24-07		24-08	
24-09		24-10	
24-11		24-12	
24-13		24-14	
24-15		24-16	

24-17		24-18	
24-19		24-20	
24-21		24-22	
24-23		24-24	
24-25		24-26	
24-27		24-28	
24-29		24-30	
24-31		24-32	
24-33		24-34	
24-35		24-36	

95

24-37		24-38	
24-39		24-40	
24-41		24-42	
24-43		24-44	
24-45		24-46	
24-47		24-48	
24-49		24-50	
24-51		24-52	

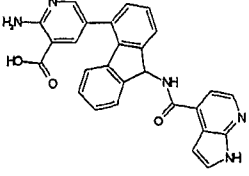
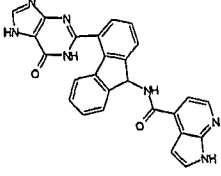
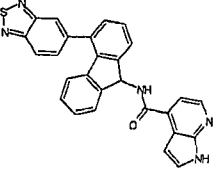
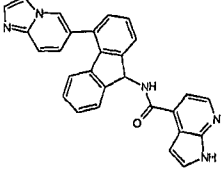
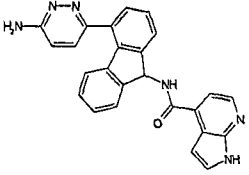
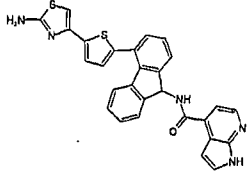
24-53		24-54	
24-55		24-56	
24-57		24-58	
24-59		24-60	
24-61		24-62	
24-63		24-64	
24-65		24-66	
24-67		24-68	

97

24-69		24-70	
24-71		24-72	
24-73		24-74	
24-75		24-76	
24-77		24-78	
24-79		24-80	
24-81		24-82	
24-83		24-84	



24-85		24-86	
24-87		24-88	
24-89		24-90	
24-91		24-92	
24-93		24-94	
24-95		24-96	
24-97		24-98	
24-99		24-100	

24-101		24-102	
24-103		24-104	
24-105		24-106	

Tests biologiques permettant de caractériser biologiquement les produits de l'invention :

Le phosphate inorganique libéré au cours de l'hydrolyse de l'ATP par l'activité ATPasique de Hsp82 est quantifié par la méthode du green Malachite. En présence de ce réactif, il y a formation du complexe phosphate inorganique-molybdate-vert de malachite qui absorbe à une longueur d'onde de 620 nm. Les produits à évaluer sont incubés dans un volume réactionnel de 30 µl, en présence de 1µM Hsp82 et de 250 µM de substrat (ATP) dans un tampon composé de 50 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 1 mM DTT, 5 mM MgCl2 et 50 mM KCl à 37 °C pendant 60 min. Parallèlement, une gamme de phosphate inorganique comprise entre 1 et 40 µM est constituée dans le même tampon. L'activité ATPasique est ensuite révélée par l'addition de 60 µl du réactif biomol green (Tebu). Après 20 min d'incubation à température ambiante, l'absorbance des différents puits est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaque à 620 nm. La concentration en phosphate inorganique de chaque échantillon est alors calculée à partir de la courbe d'étalonnage. L'activité ATPasique d' Hsp82 est exprimée en concentration de phosphate inorganique produit en 60 min.L'effet des divers produits testés est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique.

100

Dans le test ci-dessus, le composé A000187458 a une concentration inhibitrice 50% (CI50) égale à 2.5 µM

La formation d'ADP due à l'activité ATPasique de Hsp82 a été utilisée pour mettre au point une autre méthode d'évaluation de l'activité enzymatique de

5 cette enzyme par application d'un système de couplage enzymatique faisant intervenir la pyruvate kinase (PK) et la lactate deshydrogensase (LDH). Dans cette méthode spectrophotométrique de type cinétique, la PK catalyse la formation d'ATP et de pyruvate à partir de phosphoenol-pyruvate (PEP) et de l'ADP produit par HSP82. Le pyruvate formé, substrat de la LDH, est ensuite

10 transformé en lactate en présence de NADH. Dans ce cas, la diminution de la concentration en NADH, mesurée par la diminution de l'absorbance à la longueur d'onde de 340 nm est proportionnelle à la concentration en ADP produit par HSP82.

Les produits testés sont incubés dans un volume réactionnel de 100 µl de

15 tampon composé de 100 mM Hepes-NaOH (pH 7.5), 5 mM MgCl2, 1mM DTT, 150 mM KCl, 0.3 mM NADH, 2.5 mM PEP et 250 µM ATP. Ce mélange est preincubé à 37°C pendant 30 min avant addition de 3.77 unités de LDH et 3.77 unités de PK. La réaction est initiée par addition du produit à évaluer, en concentrations variables, et de Hsp82, à la concentration de 1µM. La

20 mesure de l'activité enzymatique de Hsp82 est alors réalisée, en continu, dans un lecteur de microplaque, à 37°C, à la longueur d'onde de 340nm. La vitesse initiale de la réaction est obtenue par la mesure de la pente de la tangente à l'origine de la courbe enregistrée. L'activité enzymatique est exprimée en µM d'ADP formé par minute. L'effet des divers produits testés

25 est exprimé en pourcentage d'inhibition de l'activité ATPasique selon la codification ci-dessous :

- A : IC50 < 1µM
- B : 1µM < IC50 < 10µM
- C : 10µM < IC50 < 100 µM

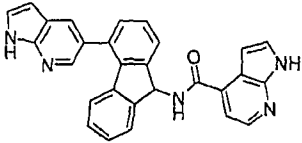
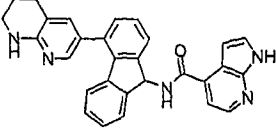
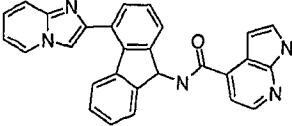
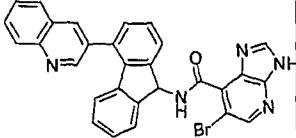
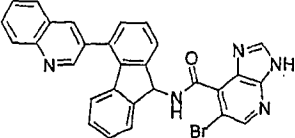
30 Tableau de résultats

Ex	Structure	Hsp82 ATPase	Ex	Structure	Hsp82 ATPase
----	-----------	-----------------	----	-----------	-----------------

101

		IC50 μM			IC50 μM
1		B	2		B
3		B	4		B
5		A	6		A
7		A	8		B
9		B	10		B
11		A	12		B
13		A	14		B
15		A	16		B

102

17		A	18		B
19		A	20	 énantiomère (-)	C
21	 énantiomère (+)	A			

5

10

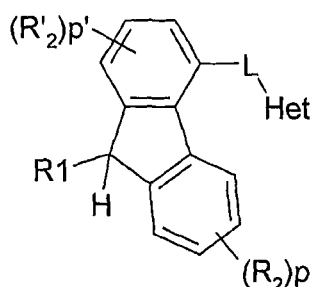
15

P3

5

Revendications

10 1) Produits de formule (I) :



(I)

dans lesquels :

Het représente un hétérocycle aromatique ou partiellement insaturé – de type
 15 dihydro ou tétrahydro – mono ou bicyclique, de 5 à 11 chaînons, contenant de
 1 à 4 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un
 plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle,
 hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio, carboxy
 20 libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et
 CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les
 radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement
 substitués,

R₁ est choisi dans le groupe constitué par X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-
 25 CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m-hétérocycloalkyle, X-(CH₂)_m-aryle

10/1

et X-(CH₂)_m-hétéroaryle avec X représente -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- ; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- ; A et B identiques ou différents représentent indépendamment une simple liaison, CH₂, CH-alkyle, CH-aralkyle, n = 1, 2 et

5 m = 0, 1,

R₂ et R'₂, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkylthio (méthylthio), carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et

10 NH-CO-alkyl, tous les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio étant éventuellement substitués,

p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 à 4 et 1 à 3 ;

L est choisi parmi simple liaison, CH₂, C(O), O, S ou NH,

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et 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).

20 2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes, choisis parmi N O ou S, éventuellement substitué par un plusieurs radicaux R identiques ou différents tels que décrits ci-dessous,

25 R est dans le groupe constitué par H, halogène, CF₃, nitro, cyano, alkyle, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, méthylthio, carboxy libre ou estérifié par un radical alkyle, carboxamide, CO-NH(alkyl) et CON(alkyl)₂, NH-CO-alkyl, NH-SO₂-alkyl et hétérocycloalkyle, tous les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et hétérocycloalkyle étant éventuellement

30 substitués ;

R1 représente $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$; $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4\text{-CONH}_2$; ou

R1 représente le radical $-\text{X}-(\text{CH}_2)_m\text{-hétéroaryle}$, avec X représente $-\text{O-C(O)}$, $-\text{NH-C(O)}$, NH-CS , $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-O-}$; $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO-NH-}$; $-\text{NH-CO-CH}_2)_2\text{-SO}_2\text{-}$ ou $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CO-}$ et $m = 0, 1$, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, hydroxyle, les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux NH_2 , NHalk et CONH_2 ;

10

R2 et R'2, identiques ou différents, sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, les atomes d'halogène et le radical amino ;

p et p' identiques ou différents représentent respectivement les entiers 1 ;

L représente une simple liaison et C(O) ,

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et 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) .

20 3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels Het est choisi parmi les radicaux imidazolyle, benzofuranyle, quinoléinyle, pyridinyle, indolyle, benzoxazolyle, pyrimidinyle, triazolopyridinyle, benzoxazinyle, quinoxalinyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, tétrahydro-1,8-naphtyridinyle, imidazopyridinyle ; ces
25 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux R identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano et morpholino ;

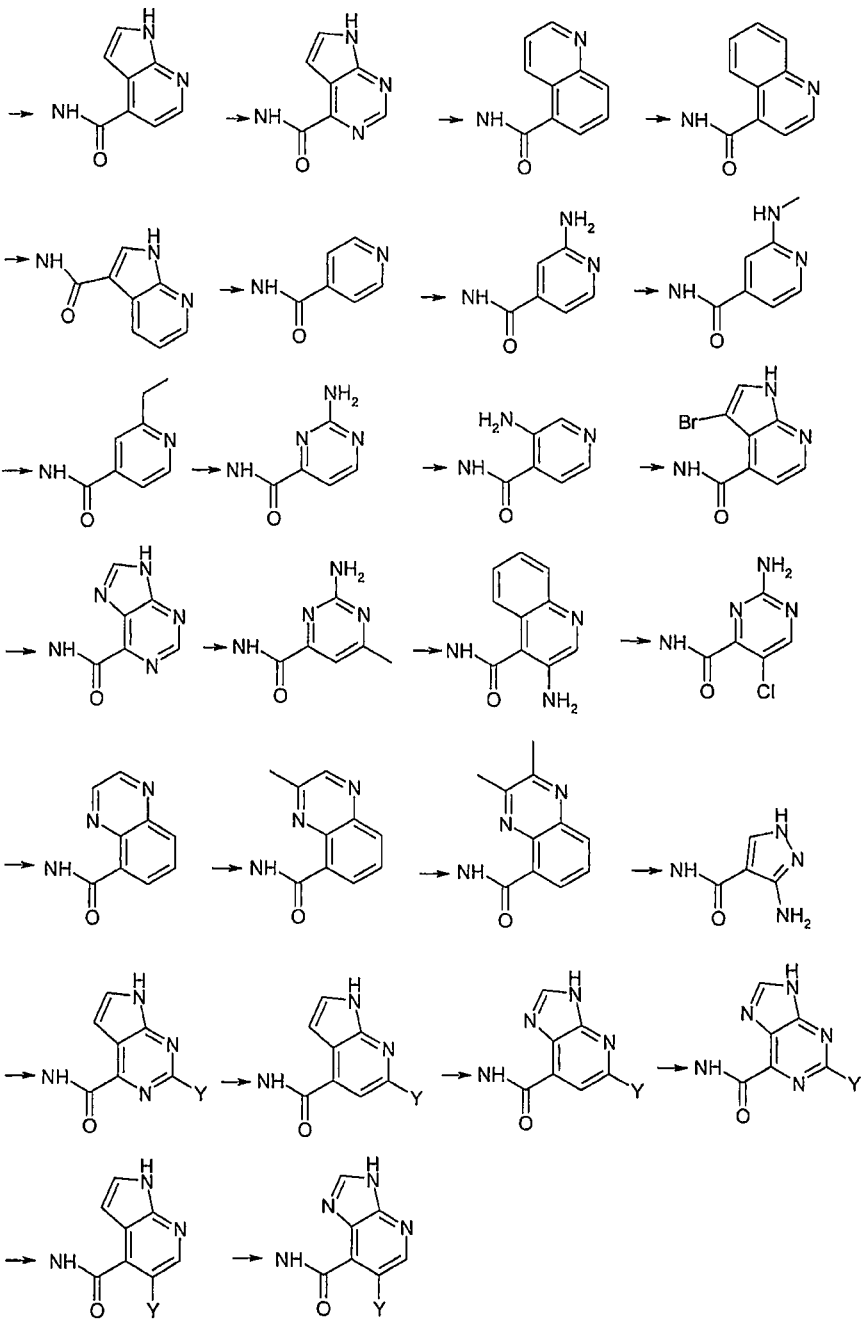
R1 représente le radical $-\text{NH-C(O)-hétéroaryle}$, avec hétéroaryle choisi parmi les radicaux quinolyle, pyridyle, purines, quinoxaline, pyrazole,

30 pyrimidinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyrrolo[2,3-c]pyrimidine, imidazo[4,5-b]pyridine, ces radicaux hétéroaryle étant éventuellement substitués par un

196

- ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux méthyle, éthyle, NH₂, Nhalk et NH-Me, R₂ et R'₂, représentent H, L représente simple liaison ou C(O),
- 5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et 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 (Ib) .
- 10 4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels Het, R₂, R'₂, p, p' et L ont les significations définies à l'une quelconque des revendications précédentes et R₁ est choisi parmi les radicaux suivants :

207



avec Y représente un atome d'halogène ou un radical méthyle ou éthyle,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes tautomères et
5 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).

138

- 5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dont les noms suivent :
- [4-(1H-imidazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
 - 5 - [4-(benzofuran-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
 - [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - [4-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique.
 - 10 - [4-(1H-indol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - [4-(benzoxazol-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 15 - [4-(pyrimidin-5-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - [4-(quinoléin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-9H-fluorene-9(R,S)-yl)-amide de l'acide
 - 20 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 7H-pyrrolo[2,3-c]pyrimidine-4-carboxylique
 - 25 - [4-(quinoxalin-2-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
 - [4-(2-morpholino-pyridin-5-yl)-9H-fluorène-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-
 - 30 pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique

- [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 2-amino-5-chloro-pyrimidine-4-carboxylique
 - [4-(indazole-1-carbonyl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 5 - [4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphtyridin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 4-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-carboxylique
 - 10 - Enantiomère dextrogyre du [4-(quinoléin-3-yl)-9H-fluorèn-9(R,S)-yl]-amide de l'acide 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxylique
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition
- 15 avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

6) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

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

7) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 5, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant

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

8) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un

30 au moins des médicaments tels que définis aux revendications 6 et 7.

110

- 9) Compositions pharmaceutiques telles que définies aux revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.
- 10) Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des
5 revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.
- 11) Utilisation de produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à
10 inhiber l'activité de protéines chaperones et notamment d'Hsp90.
- 12) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité
15 d'une protéine chaperone de type Hsp90 .
- 13) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter une maladie appartenant au groupe suivant: les maladies
20 neurodégénératives telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'ischémie cérébrale focale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique, la malaria, les filarioses de Brugia et de Bancroft, la toxoplasmose, les mycoses résistantes aux traitements, l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'Herpes, la dengue (ou
25 grippe tropicale), l'atrophie musculaire spinale et bulbaire, désordres de la prolifération de cellules mésangiales, thromboses, rétinopathies, psoriasis, dégénération musculaire, maladies en oncologie, cancers.
- 14) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables
30 desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

M

- 15) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer de tumeurs solides ou liquides.
- 16) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente
5 dans laquelle la maladie à traiter est un cancer résistant aux agents cytotoxiques.
- 17) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à
10 traiter des cancers parmi lesquels les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire, les glioblastomes, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, les cancers de la prostate, du pancréas et du colon, les mélanomes métastatiques, les tumeurs de la thyroïde et les carcinomes rénaux..
- 15 18) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.
- 19) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque
20 des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.
- 20) Utilisation de produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables
25 desdits produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.
- 21) Utilisation de produits de formule (I) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-
30 tumoraux utilisés communément.

112

- 22) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes comme inhibiteurs de HSP90, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les
- 5 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ainsi que leurs prodrugs.

113

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
 Intelectual
 Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
 2 Mayo 2008 (02.05.2008)

PCT

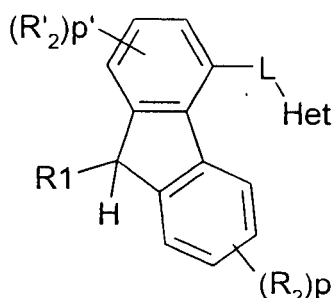
(10) Número de publicación
 internacional
 WO 2008/049994 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
 C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
 C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
 PCT/FR2007/001703
- (22) Fecha de presentación internacional:
 17 Octubre 2007 (17.10.2007)
- (25) Idioma de la presentación:
 Francés
- (26) Idioma de la publicación:
 Francés
- (30) Datos de prioridad:
 0609331 24 Octubre 2006 (24.10.2006) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): THOMPSON, Fabienne [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

MAILLIET, Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). RUXER, Jean-Marie [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). GOULAOUIC, Hélène [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). VALLEE, François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). MINOUX, Hervé [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). PILORGE, Fabienne [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). BERTIN, Luc [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). HOURCADE, Stéphane [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). MENDEZ-PEREZ, Maria [ES/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). HAMLEY, Peter [GB/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE).

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DEL FLUORENO, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos productos de fórmula (I): en los que Het representa un heterociclo mono o bicíclico, de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O o S, sustituido opcionalmente; R1 representa X-(A-B)n-CONH2, X-(A-B)n-O-CONH2, X-(A-B)n-NH-CONH2, X-(CH2)m-heterocicloalquilo, X-(CH2)m-arilo y X-(CH2)m-heteroarilo con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O-, -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH-, -NH-CO-(CH2)2-SO2-, -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-, A y B representan un enlace sencillo, CH2, CH-alquilo, CH-aralquilo, n = 1, 2 y m = 0, 1; R2 y R'2 representan H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y NH-CO-alquilo; p = 1 a 4 y p' = 1 a 3; L representa un enlace sencillo, CH2, C(O), O, S o NH, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente; estando estos productos en todas las formas isómeras y formas de sales, como medicamentos.

WO 2008/049994 A1

109

WO 2008/049994 A1

(74) Agente: BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; Sanofi-Aventis, Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, 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) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible). ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

Publicada:

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

NUEVOS DERIVADOS DEL FLUORENO, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA CHAPERONA HSP90

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, derivados
5 tricíclicos y más particularmente a nuevos derivados heterocíclicos de carbazol, azacarbazol, fenantridina, fenotazina, fenoxazina y dibenzazepina, a las composiciones que los contienen, y a su utilización como medicamentos.

Más particularmente, la invención se refiere, según un primer aspecto, a
10 nuevos derivados heterocíclicos de carbazol, fenantridina, fenotazina, fenoxazina y dibenzazepina que presentan una actividad anticancerígena, y en particular una actividad inhibidora de la proteína chaperona Hsp90, y más particularmente, mediante la inhibición de la actividad catalítica de tipo ATPásica de la proteína chaperona Hsp90.

15 Proteínas Chaperonas :

Las chaperonas moleculares de la familia «Heat Shock Proteins» (HSP), clasificadas en función de su masa molecular (Hsp27, Hsp70, Hsp90...), son elementos fundamentales del equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas celulares, responsables del plegamiento correcto de las
20 proteínas. Juegan un papel fundamental en la respuesta al estrés celular. Las HSP y, en particular Hsp90, también están implicadas en la regulación de diversas funciones celulares importantes, mediante su asociación con diversas proteínas diana implicadas en la proliferación celular o la apoptosis (Jolly C. y Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst. 2000), 92, 1564-72 ; Smith D.F. et
25 al., Pharmacological Rev. (1998), 50, 493-513; Smith D.F., Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2001).

Chaperona Hsp90 y los inhibidores de Hsp90 en el tratamiento de los cánceres :

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la chaperona Hsp90, que
30 representa del 1 al 2 % del contenido proteico de la célula, es una diana

particularmente prometedora en la terapia anticancerígena (para una revisión véase: Moloney A. y Workman P., *Expert Opin. Biol. Ther.* (2002), 2(1), 3-24 ; Chiosis et al, *Drug Discovery Today* (2004), 9, 881-888). Este interés se centra, en particular, en las interacciones citoplasmáticas de Hsp90 con las principales proteínas diana de Hsp90, proteínas que están implicadas en los seis mecanismos de progresión de los tumores, tales como los definidos por Hanahan D. y Weinberg R.A. (*Cell* (2002), 100, 57-70), a saber :

- capacidad de proliferar en ausencia de factores de crecimiento : EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3 ...
- 10 - capacidad de evitar la apoptosis : forma mutada de p53, Akt, survivina ...
- insensibilidad frente a las señales de detención de la proliferación : Cdk4, Plk, Wee1 ...
- capacidad de activar la angiogénesis : VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt ...
- capacidad de proliferar sin límite de replicación : hTert ...
- 15 - capacidad de invadir nuevos tejidos y de producir metástasis : c-Met

Entre las demás proteínas diana de Hsp90, los receptores de las hormonas esteroideas, tales como el receptor del estrógeno o el receptor del andrógeno, también presentan un interés importante en el marco de las terapias anticancerígenas.

- 20 Recientemente, se ha demostrado que la forma alfa de Hsp90 también tiene una función extracelular a través de su interacción con la metaloproteasa MMP-2, que está implicada en la invasión tumoral (Eustace B.K. et al., *Nature Cell Biology* (2004), 6, 507-514).

Hsp90 está constituida por dos dominios N y C-terminales separados por una región fuertemente cargada. La interacción dinámica entre estos dos dominios, coordinada por la fijación de nucleótidos y co-chaperonas, determina la conformación de la chaperona y su estado de activación. La asociación de las proteínas diana depende principalmente de la naturaleza de las co-chaperonas Hsp70/Hsp40, Hop60, etc... y de la naturaleza del

nucleótido ADP o ATP unido al dominio N-terminal de Hsp90. Así, la hidrólisis del ATP en ADP y el factor de intercambio ADP/ATP controlan el conjunto de la «maquinaria» chaperona, y se ha demostrado que es suficiente impedir la hidrólisis de ATP en ADP – actividad ATPásica de Hsp90 – para liberar en el
5 citoplasma las proteínas diana que se degradarán en el proteosoma (Neckers L y Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288 ; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610).

Papel de Hsp90 y de sus inhibidores en otras patologías aparte del cáncer :

10 Diversas patologías humanas son la consecuencia de un plegamiento incorrecto de proteínas importantes, lo que conduce principalmente a enfermedades neurodegenerativas, como consecuencia de la agregación de determinadas proteínas como en las enfermedades de Alzheimer y de Huntington o las enfermedades asociadas con priones (Tytell M. y Hooper
15 P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267-287). En estas patologías, los métodos que se dirigen a inhibir Hsp90 con el fin de activar las vías de estrés (Hsp70 por ejemplo) podrían ser beneficiosos (Nature Reviews Neuroscience 6 : 11, 2005). A continuación se citan algunos ejemplos :

- 20 i) La enfermedad de Huntington : Esta enfermedad neurodegenerativa es debida a una extensión de triplete CAG en el exón 1 del gen que codifica la proteína huntingtina. Se ha demostrado que la geldanamicina inhibe la agregación de esta proteína debido a la sobreexpresión de las chaperonas Hsp70 y Hsp40 (Human Molecular Genetics 10 : 1307, 2001).
- 25 ii) La enfermedad de Parkinson : Esta enfermedad es debida a la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas y se caracteriza por la agregación de la proteína alfa-sinucleína. Se ha demostrado que la geldanamicina es capaz de proteger a la drosófila contra la toxicidad de la alfa-sinucleína sobre las
30 neuronas dopaminérgicas.

- iii) La isquemia cerebral focal : Se ha demostrado en un modelo animal de rata que la geldanamicina protege el cerebro contra la isquemia cerebral, y esto es debido al efecto de la estimulación de la transcripción de los genes que codifican las « heat-shock proteins » por un inhibidor de Hsp90.
- iv) Las enfermedades de Alzheimer y la esclerosis en placas : Estas enfermedades son debidas en parte a la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y de la forma inducible de NOS (óxido nítrico-sintasa) en el cerebro, y esta expresión deletérea es suprimida por la respuesta al estrés. En particular, los inhibidores de Hsp90 son capaces de almacenar esta respuesta al estrés, y se ha demostrado in vitro que la geldanamicina y el 17-AAG presentan una actividad anti-inflamatoria en las células gliales del cerebro (J. Neuroscience Res. 67 : 461, 2002).
- v) La esclerosis lateral amiotrófica : Esta enfermedad neurodegenerativa es debida a la pérdida progresiva de las neuronas motoras. Se ha demostrado que el arimoclomol, un inductor de las « heat-shock proteins », retarda la evolución de la enfermedad en un modelo animal (Nature Medicine 10 : 402, 2004). Dado que un inhibidor de Hsp90 es igualmente un inductor de las proteínas del shock por calor (Mol. Cell Biol. 19 : 8033, 1999 ; Mol. Cell Biol. 18 : 4949, 1998), es probable que se pueda obtener igualmente un efecto beneficioso en esta patología por este tipo de inhibidores.
- Por otra parte, un inhibidor de la proteína Hsp90 podría ser potencialmente útil en diversas enfermedades, distintas del cáncer citada anteriormente, tales como las infecciones parasitarias, virales, fúngicas, o las enfermedades neurodegenerativas y esto es por una acción directa sobre Hsp90 y las proteínas dianas particulares. Se presentan algunos ejemplos a continuación :

- vi) la malaria : la proteína Hsp90 de Plasmodium falciparum presenta 59 % de identidad y 69 % de similitud con la proteína Hsp90 humana, y se ha demostrado que la geldanamicina inhibe el crecimiento del parásito in vitro (Malaria Journal 2 : 30, 2003 ; J. Biol. Chem. 278 : 18336, 2003 ; J. Biol. Chem. 279: 46692, 2004).
- vii) Las filariosis de Brugia y de Bancroft : estos parásitos filarias linfáticos poseen una proteína Hsp90 que potencialmente puede ser inhibida por los inhibidores de la proteína humana. En efecto, se ha demostrado para otro parásito próximo, Brugia pahangi, que este último es sensible a la inhibición por la geldanamicina. Las secuencias de B. pahangi y humanas son idénticas en un 80 % y similares en un 87 %. (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2005)
- viii) La toxoplasmosis : Toxoplasma gondii, el parásito responsable de la toxoplasmosis, posee una proteína chaperona Hsp90, para la cual se ha demostrado la inducción durante la conversión taquizoíto-bradizoíto, que corresponde al paso de la infección crónica hacia la toxoplasmosis activa. Además, la geldanamicina bloquea in vitro esta conversión taquizoíto-bradizoíto (J. Mol. Biol. 350 : 723, 2005)
- ix) Las micosis resistentes a los tratamientos : Es posible que la proteína Hsp90 potencialice la evolución de la resistencia a los fármacos, permitiendo que se desarrollen nuevas mutaciones. Por consiguiente, un inhibidor de Hsp90, solo o en combinación con otro tratamiento antifúngico, podría revelarse como útil en el tratamiento de ciertas cepas resistentes (Science 309 : 2185, 2005). Además, el anticuerpo anti-Hsp90 desarrollado por Neu Tec Pharma demuestra una actividad contra C. albicans, sensible y resistente a fluconazol, C. krusei, C. tropicalis, C. glabrata, C. lusitaniae y C. parapsilosis in vivo (Current Molecular Medicine 5 : 403, 2005).

- 5

x) La hepatitis B : Hsp90 es una de las proteínas del anfitrión que interactúa con la transcriptasa inversa del virus de la hepatitis B durante el ciclo de replicación del virus. Se ha demostrado que la geldanamicina inhibe la replicación del ADN viral y la encapsulación del ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996)
- 10

xi) La hepatitis C :La proteína Hsp90 humana participa en la etapa de escisión entre las proteínas NS2 y NS3 por la proteasa viral. La geldanamicina y el radicicol son capaces de inhibir esta escisión NS2/3 in vitro (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 : 13931, 2001)
- 15

xii) El virus del Herpes : La geldanamicina ha demostrado actividades de inhibición de la replicación del virus HSV-1 in vitro, y lo hace con un buen índice terapéutico (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48 : 867, 2004). Los autores han encontrado igualmente una actividad de la geldanamicina sobre los otros virus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 y el coronavirus SARS (no se muestran datos).
- 20

xiii) El dengue (o gripe tropical) : Se ha demostrado que la proteína humana Hsp90 participa en la etapa de entrada del virus, formando un complejo que contiene igualmente Hsp70 que sirve de receptor del virus ; Un anticuerpo anti-Hsp90 disminuye el poder infeccioso del virus in vitro (J. of Virology 79 : 4557, 2005)
- 25

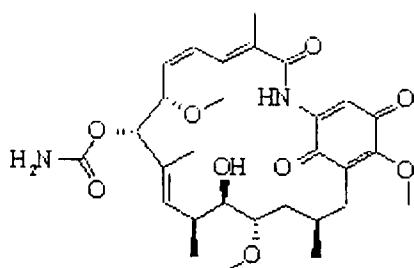
xiv) La atrofia muscular espinal y bulbar : (SBMA : Atrofia muscular espinal y bulbar, Spinal and bulbar muscular atrophy), una enfermedad neurodegenerativa hereditaria caracterizada por una extensión de tripletes CAG en el gen del receptor de los andrógenos. Se ha demostrado que el 17 -AAG, un derivado de la Geldanamicina, presenta una actividad in vivo sobre los animales transgénicos que sirven de modelos experimentales de esta enfermedad (Nature Medicine 11 : 1088, 2005).

30

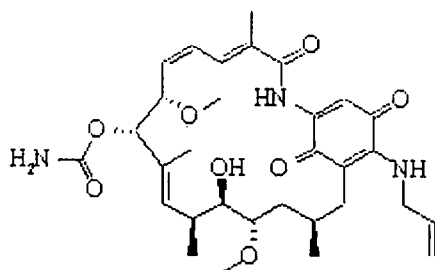
Inhibidores de Hsp90 :

Los primeros inhibidores conocidos de Hsp90 son compuestos de la familia de las ansamicinas, en particular, Geldanamicina (1) y Herbimicina A. Los estudios de rayos X han demostrado que la Geldanamicina se une al sitio ATP del dominio N-terminal de Hsp90 donde inhibe la actividad ATPásica de la chaperona (Prodromou C. et al, Cell (1997), 90, 65-75).

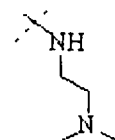
Actualmente, el NIH y Kosan BioSciences aseguran el desarrollo clínico de 17-AAG (2), que es un inhibidor de Hsp90 derivado de la geldanamicina (1), que bloquea la actividad ATPásica de Hsp90 al unirse al sitio de reconocimiento N-terminal del ATP. Los resultados de los ensayos clínicos de fase I de 17-AAG (1) llevan a iniciar actualmente los ensayos de fase II, aunque orientan también las investigaciones hacia los derivados más solubles tal como el análogo 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), portador de una cadena dimetilaminada en lugar del resto metoxi, y hacia las formulaciones optimizadas de 17AAG (CNF1010 de Conforma Therapeutics):



Geldanamicina (1)



17- AAG (2)

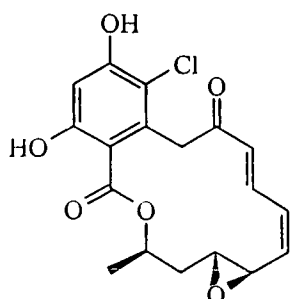


17-DMAG (3)

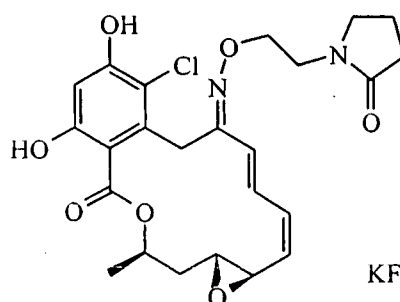
El análogo reducido de 17-AAG (WO 2005063714 / US 2006019941) también está en estudios clínicos de fase I desde hace poco por la empresa Infinity Pharmaceuticals. Recientemente, se han descrito nuevos derivados de geldanamicina (WO2006016773 / US6855705 / US 2005026894 / WO2006 / 050477 / US 2006205705).

El Radicicol (4) también es un inhibidor de Hsp90 de origen natural (Roe S.M. et al, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66). Sin embargo, aunque éste es con mucha diferencia el mejor inhibidor in vitro de Hsp90, su

inestabilidad metabólica frente a los nucleófilos azufrados le hace difícilmente utilizable in vivo. Los derivados oxima mucho más estables tal como KF 55823 (5) o KF 25706 han sido desarrollados por la compañía Kyowa Hakko Kogyo (Soga et al, Cancer Research (1999), 59, 2931-2938)



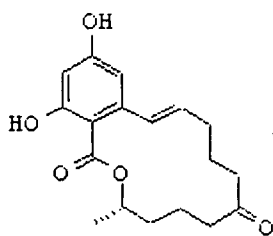
Radicol (4)



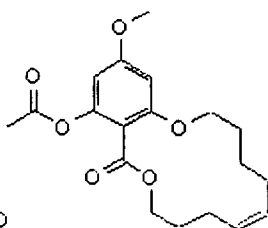
KF 55823 (5)

5

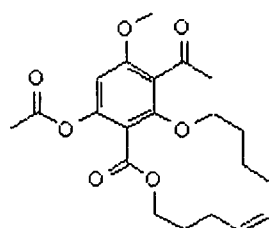
Recientemente, también se han descrito estructuras de origen natural relacionadas con el radicol, como la zearalenona (6), por la compañía Conforma Therapeutics (WO 03041643) o los compuestos (7-9).



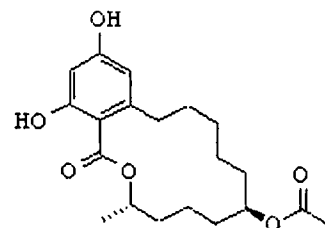
Zearalenona (6)



7



8

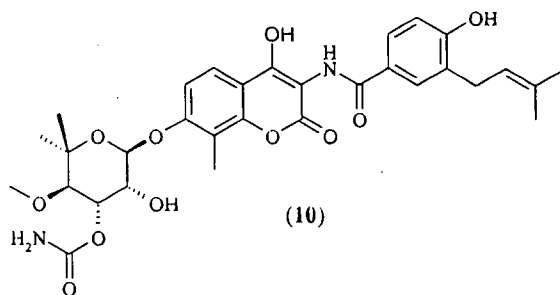


Acetato de Zearalanol (9)

La solicitud de patente US2006089495 describe compuestos mixtos que comprenden un núcleo quinona, como los derivados de amsamicina, y un núcleo resorcinol como los análogos de radicol, como inhibidores de Hsp90.

Un inhibidor de Hsp90 de origen natural, la novobiocina (10) se une a un sitio ATP diferente situado en el dominio C-terminal de la proteína (Itoh H. et al., Biochem J. (1999), 343, 697-703. Recientemente, se han identificado análogos simplificados de la Novobiocina como inhibidores más potentes de Hsp90 que la Novobiocina en sí misma (J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37), 12778-12779).

15



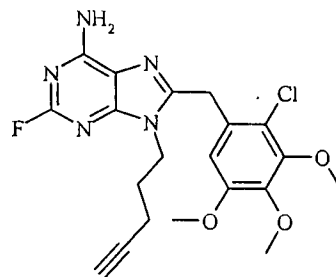
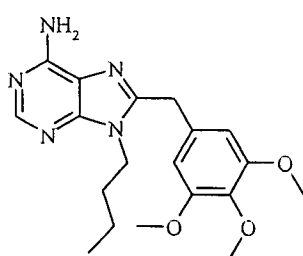
La solicitud de patente WO 2006/050501 reivindica los análogos de Novobiocina como inhibidores de Hsp90.

Un depsipéptido, denominado Pipalamicina o ICI101 también se ha descrito como inhibidor no competitivo del sitio ATP de Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288-1295).

La Sherperdina, nonapéptido KHSSGCAFL, imita una parte de la secuencia K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) de la Survivina y bloquea la interacción de las proteínas de la familia IAP con Hsp90 in vitro (WO 2006014744).

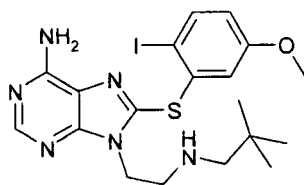
10 Recientemente, se han descrito pequeños péptidos que comprenden una secuencia de tipo Otoferlina (YSLPGYMKLLGA), como inhibidores de Hsp90 (WO 2005072766).

Las purinas, como los compuestos PU3 (11) (Chiosis et al, Chem. Biol. (2001), 8, 289-299) y PU24FCI (12) (Chiosis et al, Curr. Canc. Drug Targets



15 (2003), 3, 371-376 ; WO 2002/036075) también se han descrito como inhibidores de Hsp90 :

Un derivado de purina CNF2024 (13) se ha introducido recientemente en clínica por la compañía Conforma therapeutics, en colaboración con el Sloan Kettering Memorial Institute for Cancer Research (WO 2006/084030).



(13)

La solicitud de patente FR2880540 (Aventis) reivindica otra familia de purinas inhibidoras de Hsp90.

La solicitud de patente WO2004/072080 (Cellular Genomics) reivindica una familia de 8-heteroaril-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirazinas como moduladores
5 de la actividad de hsp90.

La solicitud de patente WO2005/028434 (Conforma Therapeutics) reivindica aminopurinas, aminopirrollopirimidinas, aminopirazolopirimidinas y aminotriazolopirimidines como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente WO2004/050087 (Ribotarget/Vernalis)
10 reivindica una familia de pirazoles útiles para tratar las patologías asociadas a la inhibición de las «Heat Shock Proteins» tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente WO2004/056782 (Vernalis) reivindica una nueva familia de pirazoles útiles para tratar las patologías asociadas a la inhibición de las «Heat Shock Proteins» tales como la chaperona Hsp90.

15 La solicitud de patente WO2004/07051 (Vernalis) reivindica derivados de arilsoxazoles útiles para tratar las patologías asociadas a la inhibición de las «Heat Shock Proteins» tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente WO2004/096212 (Vernalis) reivindica una tercera familia de pirazoles útiles para tratar las patologías asociadas a la
20 inhibición de las «Heat Shock Proteins» tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud de patente WO2005/00300 (Vernalis) reivindica de manera más general heterociclos de 5 eslabones, sustituidos con radicales arilo, útiles para tratar las patologías asociadas a la inhibición de las «Heat Shock Proteins» tales como la chaperona Hsp90.

125

La solicitud de patente JP2005/225787 (Nippon Kayaku) reivindica otra familia de pirazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud WO2006/018082 (Merck) reivindica otra familia de pirazoles como inhibidores de Hsp90.

- 5 La solicitud de patente WO2005/00778 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica una familia de derivados de benzofenona como inhibidores de Hsp90, útiles para el tratamiento de los tumores.

La solicitud de patente WO2005/06322 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica una familia de derivados de resorcinol como inhibidores de Hsp90.

- 10 La solicitud de patente WO2005/051808 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica una familia de derivados de ácidos resorcinil-benzoicos como inhibidores de Hsp90.

- Las solicitudes de patente WO2005/021552, WO2005/0034950, WO2006/08503, WO2006/079789 y WO2006/090094 (Vernalis) reivindican
15 familias de pirimidotiofenos o de piridotiofenos, útiles para tratar patologías asociadas a la inhibición de las « Heat Shock Proteins » tales como la chaperona Hsp90.

La solicitud WO2006/010595 (Novartis) reivindica una familia de indazoles como inhibidores de Hsp90.

- 20 La solicitud WO2006/010594 (Novartis) reivindica una familia de dihidrobencimidazolonas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente WO2006/055760 (Synta Pharma) reivindica una familia de diaril-triazol como inhibidores de Hsp90.

- La solicitud de patente WO2006/087077 (Merck) reivindica una familia
25 de (s-triazol-3-il)fenoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente FR2882361 (Aventis) reivindica una familia de 3-aril-1,2-bencisoxazoles como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente WO2006/091963 (Serenex) reivindica familias de tetrahydroindolonas y de tetrahydroindazolona como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente DE10200509440 (Merck) reivindica una familia de tienopiridinas como inhibidores de Hsp90.

- 5 La solicitud de patente WO2006/095783 (Nippon Kayaku) reivindica una familia de triazoles como inhibidores de Hsp90.

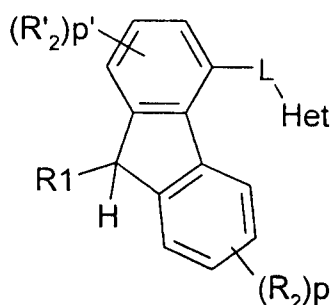
La solicitud de patente WO2006101052 (Nippon Kayaku) reivindica una familia de derivados acetilénicos como inhibidores de Hsp90.

- 10 La solicitud de patente WO2006105372 (Conforma Therapeutics) reivindica una familia de alquil pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de Hsp90.

La solicitud de patente WO2006101052 (Nippon Kayaku) reivindica una familia de derivados acetilénicos como inhibidores de Hsp90.

- 15 La solicitud de patente WO2006105372 (Conforma Therapeutics) reivindica una familia de alquil pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de Hsp90.

La presente invención se refiere a los productos de fórmula (I) :



(I)

en los que :

- 20 Het representa un heterociclo aromático o parcialmente insaturado – de tipo dihidro o tetrahydro – mono o bicíclico, de 5 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, elegidos entre N O o S, sustituido opcionalmente con

WJ

uno o varios radicales R idénticos o diferentes tales como los descritos más adelante,

R está en el grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y
5 CON(alquilo)₂, NH-CO-alquilo, NH-SO₂-alquilo y heterocicloalquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente,

R₁ se elige del grupo constituido por X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂,
10 X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m-heterocicloalquilo, X-(CH₂)_m-arilo y X-(CH₂)_m-heteroarilo con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O-; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH-; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂-; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO-; A y B idénticos o diferentes representan independientemente un enlace sencillo, CH₂, CH-alquilo, CH-aralquilo, n =
15 1, 2 y m = 0, 1,

R₂ y R'₂, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio (metiltio), carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y NH-
20 CO-alquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio sustituidos opcionalmente,

p y p' idénticos o diferentes representan respectivamente los números enteros 1 a 4 y 1 a 3 ;

L se elige entre enlace sencillo, CH₂, C(O), O, S o NH,

25 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I)
30 tales como se han definido anteriormente en los que :

Het representa un heterociclo mono o bicíclico, de 5 a 10 eslabones que contiene de 1 a 3 heteroátomos, elegidos entre N O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes tales como los descritos más adelante,

- 5 R está en el grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, metiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)₂, NH-CO-alquilo, NH-SO₂-alquilo y heterocicloalquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y heterocicloalquilo sustituidos
10 opcionalmente ;

R₁ representa NH-(CH₂)₂-O-CONH₂ ; NH-(CH₂)₃-O-CONH₂ ; NH-(CH₂)₃CONH₂ ; NH-(CH₂)₄-CONH₂ ; o

R₁ representa el radical -X-(CH₂)_m-heteroarilo con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -

- 15 NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- o -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- y m = 0, 1, estando estos radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, hidroxilo, los radicales alquilo que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, y los radicales NH₂, NHalk y CONH₂ ;

- 20 R₂ y R'₂, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, los átomos de halógeno y el radical amino ;

p y p' idénticos o diferentes representan respectivamente los números enteros 1;

L representa un enlace sencillo y C(O),

- 25 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente y se definen más adelante, todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno ; los radicales hidroxilo ; ciano ; mercapto, nitro ; carboxi libre, salificado o esterificado ; tetrazolilo; -NH₂, -NH(alk), -N(alk)(alk) ; -SO₂-NH-CO-NH-alquilo ; -SO₂-NH-CO-NH-fenilo; COalquilo, CONH₂, O-C(O)-NH₂, O-C(O)-alk, -C(O)-NH(alk) ; -C(O)-N(alk)(alk), CO-NH-alk-O-alk, -NH-C(O)-(alk), -N(alk)-C(O)-(alk) ; -NH-COOalquilo, NH-CO-NH₂, alquilo, acilo; alquiltio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi y fenoxi sustituidos opcionalmente ellos mismos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi, alquilo, -NH₂, -NH(alk) y -N(alk)(alk) .

En los productos de fórmula (I) y en la parte del texto que sigue, los términos indicados tienen los significados siguientes :

- el término halógeno designa los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente flúor, cloro o bromo.
- el término radical alquilo designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono, elegido entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo y también heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados. Se citan más particularmente los radicales alquilo que tienen como máximo 6 átomos de carbono y principalmente los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo lineal o ramificado y hexilo lineales o ramificados.

- el término radical alcoxi designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y preferentemente 6 átomos de carbono, elegido por ejemplo entre los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi y heptoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados.
- el término alquiltio o alquil-S- designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono y representa principalmente los radicales metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio. En los radicales que contienen un átomo de azufre, el átomo de azufre puede estar oxidado en radical SO o S(O)₂.
- el término radical acilo o r-CO- designa un radical lineal o ramificado que comprende como máximo 12 átomos de carbono en el que el radical r representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo, teniendo estos radicales los valores indicados anteriormente y estando sustituidos opcionalmente como se indica : se citan, por ejemplo, los radicales formilo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoilo, o además valerilo, hexanoilo, acrililo, crotonoilo o carbamoilo
- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y designa principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,
- el término radical cicloalquilalquilo designa un radical en el que cicloalquilo y alquilo se eligen entre los valores indicados anteriormente : por lo tanto, este radical designa, por ejemplo, los radicales ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

- por radical aciloxi, se entiende los radicales acil-O- en los que acilo tiene el significado indicado anteriormente : se citan, por ejemplo, los radicales acetoxi o propioniloxi.
 - por radical acilamino, se entiende los radicales acil-N- en los que acilo tiene el significado indicado anteriormente.
 - el término radical arilo designa los radicales insaturados, monocíclicos o constituidos por ciclos condensados, carbocíclicos. Como ejemplos de tal radical arilo, se pueden citar los radicales fenilo o naftilo.
 - Por arilalquilo se entiende los radicales que resultan de la combinación de los radicales alquilo citados anteriormente, sustituidos opcionalmente, y los radicales arilos igualmente citados anteriormente, sustituidos opcionalmente : se citan, por ejemplo, los radicales bencilo, feniletilo, 2-fenetilo, trifenilmetilo o naftilenmetilo.
 - el término radical heterocíclico designa un radical carbocíclico saturado (heterocicloalquilo) o parcial o totalmente insaturado (heteroarilo) constituido por 4 a 10 eslabones interrumpidos por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.
- Como radicales heterocicloalquilos, se pueden citar principalmente los radicales dioxolano, dioxano, ditiolano, tiooxolano, tiooxano, oxiranilo, oxolanilo, dioxolanilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2,4-diona, pirazolidinilo, morfolinilo o además tetrahydrofurilo, hexahidropirano, tetrahidrotienilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, perhidropiranilo, pirindolinilo, tetrahydroquinoleinilo, tetrahydroisoquinoleinilo o tioazolidinilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente.
- Entre los radicales heterocicloalquilos, se pueden citar principalmente los radicales piperazinilo sustituido opcionalmente, N-metilpiperazinilo, piperidilo,

sustituidos opcionalmente, pirrolidinilo sustituido opcionalmente, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, hexahidropirano o tioazolidinilo.

Por radical heterocicloalquilalquilo, se entiende los radicales en los que los restos heterocicloalquilo y alquilo tienen los significados anteriores.

- 5 entre los radicales heteroarilos de 5 eslabones se pueden citar los radicales furilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, triazolilo.

- Entre los radicales heteroarilos de 6 eslabones, se pueden citar
10 principalmente los radicales piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo.

- Como radicales heteroarilos condensados que contienen al menos un heteroátomo elegido entre azufre, nitrógeno y oxígeno, se pueden citar, por ejemplo, benztienilo, benzofurilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo,
15 bencimidazolilo, imidazopiridilo, purinilo, pirrolopirimidinilo, pirolopiridinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, tionaftilo, cromenilo, indolizinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo y naftiridinilo.

- Por radical alquilamino, se entiende los radicales en los que el radical alquilo
20 se elige entre los radicales alquilo citados anteriormente. Se prefieren los radicales alquilo que tienen como máximo 4 átomos de carbono y se pueden citar, por ejemplo, los radicales metilamino, etilamino, propilamino o butilamino, lineal o ramificado.

- Por radical dialquilamino, se entiende los radicales en los que los radicales
25 alquilo idénticos o diferentes se eligen entre los radicales alquilo citados anteriormente. Como anteriormente, se prefieren los radicales alquilo que

tienen como máximo 4 átomos de carbono y se pueden citar, por ejemplo, los radicales dimetilamino, dietilamino, metiletilamino lineal o ramificado.

El término paciente designa a los seres humanos y también a los demás mamíferos.

- 5 El término "Profármaco" designa un producto que puede transformarse in vivo por mecanismos metabólicos (tal como la hidrólisis) en un producto de fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula precursora. O también, un éster de un producto de fórmula (I) que contiene
- 10 un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis in vivo en su molécula precursora.

- Se pueden citar como ejemplos los ésteres de los productos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, tales como acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos,
- 15 maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-p-toluitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, camforsulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexil-sulfamatos y quinatos.

- Los ésteres de los productos de fórmula (I) particularmente útiles que contienen un grupo hidroxilo pueden prepararse a partir de restos ácidos,
- 20 tales como los descritos por Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507: estos ésteres incluyen principalmente los (aminometil)-benzoatos sustituidos, dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí o pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno sustituido opcionalmente o
- 25 por un átomo de nitrógeno alquilado o también (morfolino-metil)benzoatos, por ejemplo, 3 ó 4-(morfolinometil)-benzoatos y (4-alquilpiperacin-1-il)benzoatos, por ejemplo, 3 ó 4-(4-alquilpiperacin-1-il)benzoatos.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados por distintos grupos conocidos por el experto en la técnica, entre los que se pueden citar, como ejemplos no limitativos, los compuestos siguientes.

- 5 - entre los compuestos de salificación, las bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, 10 diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaina, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxycarbonilo como, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxi-carbonilo o benciloxycarbonilo, pudiendo estar estos radicales 15 alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetil-aminoetilo, bencilo o fenetilo.

- Por carboxi esterificado se entiende, por ejemplo, los radicales tales como los 20 radicales alquilooxycarbonilo, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butil o terc-butilooxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentilooxycarbonilo o ciclohexilooxycarbonilo.

- También se pueden citar los radicales formados con los restos ésteres fácilmente escindibles, tales como los radicales metoximetilo o etoximetilo ; 25 los radicales aciloxialquilo, tales como pivaloilo oximetilo, pivaloilo xietilo, acetoximetilo o acetoxietilo ; los radicales alquilo oxycarbonilo xialquilo, tales como los radicales metoxycarbonilo ximetilo o etilo y los radicales isopropilo xycarbonilo ximetilo o etilo.

135

Una lista de tales radicales ésteres se puede encontrar, por ejemplo, en la patente europea EP 0 034 536.

Por carboxi amidificado, se entiende los radicales del tipo $-\text{CONH}_2$ en los que los átomos de hidrógeno están sustituidos opcionalmente con uno o dos radicales alquilo para formar los radicales alquilamino o dialquilamino estando ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o como se indica más adelante, pudiendo formar igualmente estos radicales, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una amina cíclica tal como se ha definido anteriormente.

- 10 Por carboxi salificado se entiende las sales formadas, por ejemplo, con un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio. También se pueden citar las sales formadas con bases orgánicas, tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina y trietilamina. Se prefiere la sal de sodio.
- 15 Cuando los productos de fórmula (I) comprenden un radical amino salificable con un ácido, se entiende que estas sales de ácido también forman parte de la invención. Se pueden citar las sales obtenidas con los ácidos clorhídrico o metanosulfónico, por ejemplo.

- Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de
- 20 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 metanosulfónico,
- 25 ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa, beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería puede definirse 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 principalmente en los ciclohexanos monosustituídos, en los que el sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre dobles enlaces o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómero se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención se refiere particularmente a los productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en los que Het se elige entre los radicales imidazolilo, benzofuranilo, quinoleinilo, piridinilo, indolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, triazolopiridinilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahydro-1,8-naftiridinilo, imidazopiridinilo ; estando estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano y morfolino;

R1 representa el radical $\text{—NH—C(O)—heteroarilo}$, con heteroarilo que se elige entre los radicales quinolilo, piridilo, purinas, quinoxalina, pirazol, pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]pirimidina, imidazo[4,5-b]piridina, estando estos radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales metilo, etilo, NH_2 , NHalk y NH—Me ,

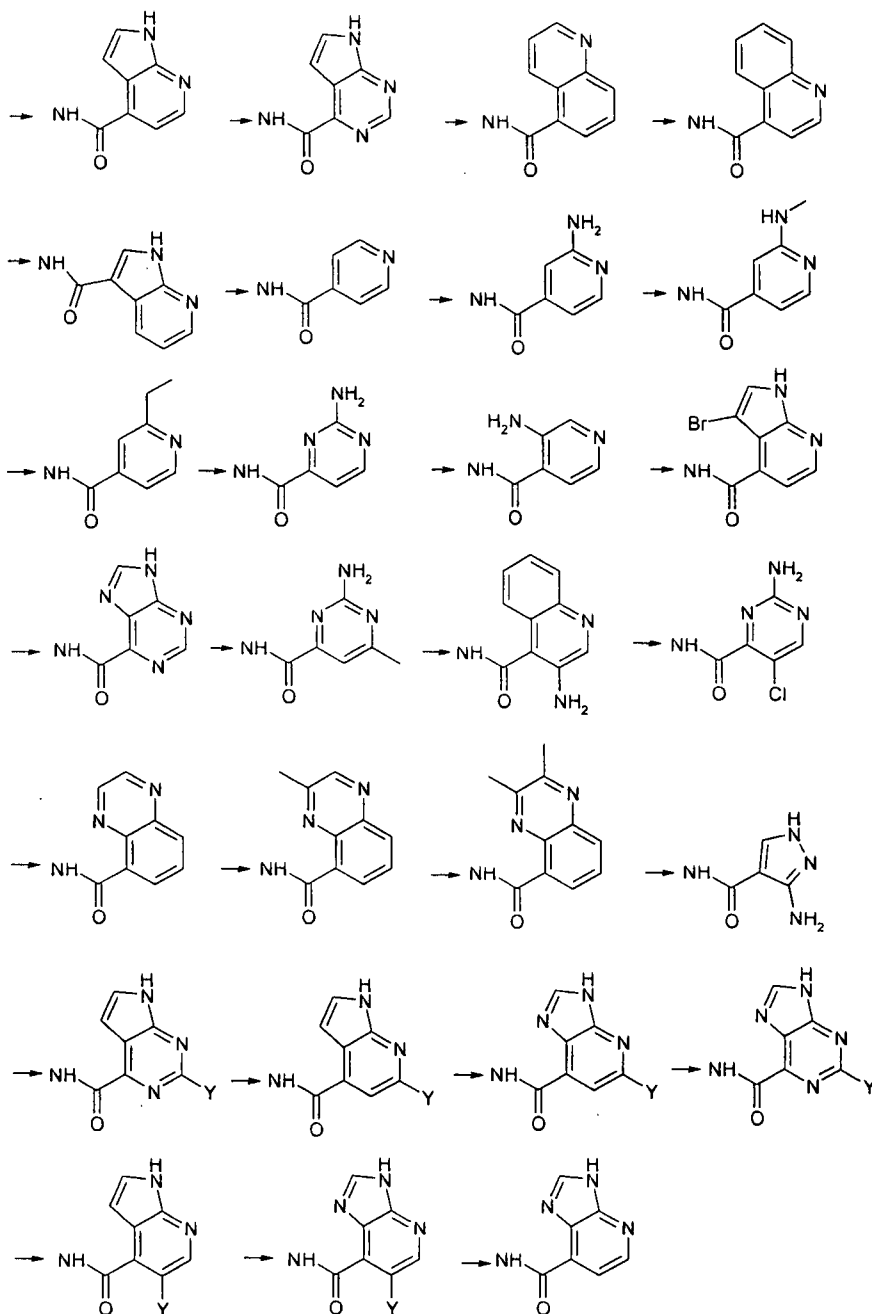
R2 y R'2, representan H,

L representa un enlace sencillo o C(O) ,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como

las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ib).

La presente invención se refiere así más particularmente a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que Het, R₂, R'₂,
5 p, p' y L tienen uno cualquiera de los significados definidos anteriormente y R₁ se elige entre los radicales siguientes :



con Y que representa un átomo de halógeno o un radical metilo o etilo,
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e
isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como
las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases
5 minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

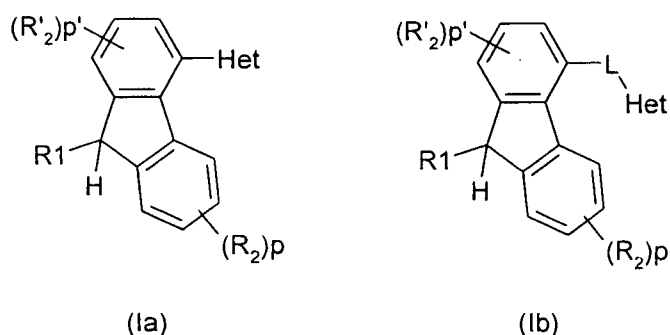
La presente invención se refiere muy particularmente a los productos de
fórmula (I), tales como se han definido anteriormente, cuyos nombres son los
siguientes :

- [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-
10 pirimidina-4-carboxílico
- [4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
b]piridina-4-carboxílico.
- [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
b]piridina-4-carboxílico
- 15 - [4-(6-fluoró-piridin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
b]piridina-4-carboxílico.
- [4-(1H-indol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
b]piridina-4-carboxílico
- [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
20 b]piridina-4-carboxílico
- [4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
b]piridina-4-carboxílico
- [4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-
b]piridina-4-carboxílico
- 25 - (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-9H-fluoren-9(R,S)-il)-amida del ácido 1H-
pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-
pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

- [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 7H-pirrolo[2,3-c]pirimidina-4-carboxílico
- [4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 5 - [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico
- [4-(2-morfolin-piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-
- 10 pirimidina-4-carboxílico
- [4-(indazol-1-carbonil)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 15 - 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- Enantiómero dextrógiro de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del
- 20 ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico

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.

- 25 La presente invención se refiere así a los productos de fórmula (I) que responden a la fórmula (Ia) en la que L representa un enlace sencillo y los productos de fórmula (I) que responden a la fórmula (Ib) en la que L representa CH₂, C(O), O, S o NH representados como sigue :



en los que Het, R1, R2, R2', p y p' tienen los valores definidos anteriormente para los productos de fórmula (I)

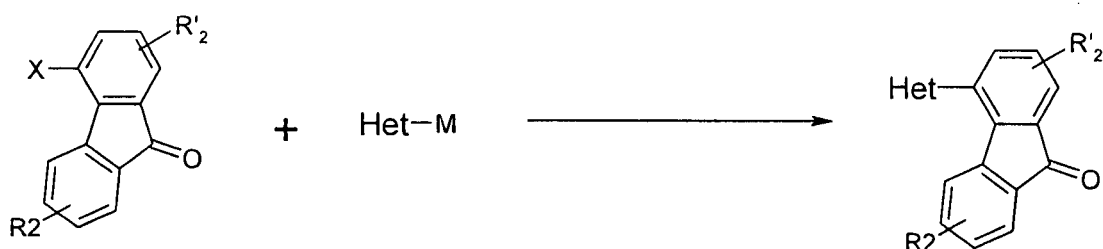
estando dichos productos de fórmula (Ia) o (Ib) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia) o (Ib).

Los productos de fórmula (I) que responden a la fórmula (Ia) o (Ib) según la presente invención pueden prepararse según los métodos conocidos por el experto en la técnica y particularmente según los métodos descritos más adelante: la presente invención tiene así igualmente por objeto los métodos de síntesis de los productos de fórmula (Ia) o (Ib) según la presente invención y principalmente los métodos generales de síntesis descritos en los esquemas siguientes.

Métodos generales de síntesis de los productos de fórmula general (Ia) :

Reacción de acoplamiento a partir de una 4-halo-fluoren-9-ona :

Un primer método general de síntesis consiste en acoplar una 9H-4-halo-fluoren-9-ona - tal como la 9H-4-bromo-fluoren-9-ona, que puede obtenerse según J. Amer. Chem. Soc. 1935, , 2443-6 o la 9H-4-yodo-fluoren-9-ona, que puede obtenerse según Helv. Chim. Acta 1973, 3044-9 - o el triflato de la 9-H-4-hidroxi-fluoren-9-ona con un derivado organometálico de heterociclo, según el esquema 1 :



X = Br, I, OTf ...

M = Li, B(OH)₂, B(Oalk)₂, MgHal₂, ZnHal ...

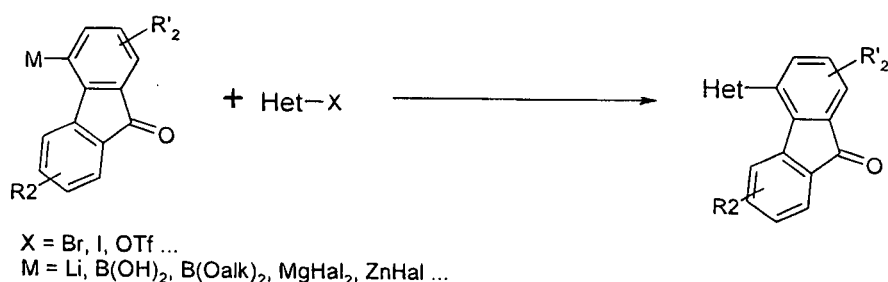
Esquema 1

En el marco de la invención, es particularmente ventajoso utilizar un ácido borónico como derivado organometálico de heterociclo.

- 5 En el marco de la invención, es particularmente ventajoso efectuar el acoplamiento en presencia de un catalizador derivado de paladio (0), en las condiciones de una reacción de tipo Suzuki.

Reacción de acoplamiento a partir de un derivado organometálico de fluoren-9-ona-4-ilo : En un segundo método general de síntesis, puede considerarse

- 10 el acoplamiento inverso, en particular utilizando un heterociclo bromado o yodado y un derivado organometálico de fluoren-9-ona, tal como el ácido 9-oxo-fluoren-4-borónico o uno de sus ésteres, según el esquema 2 :

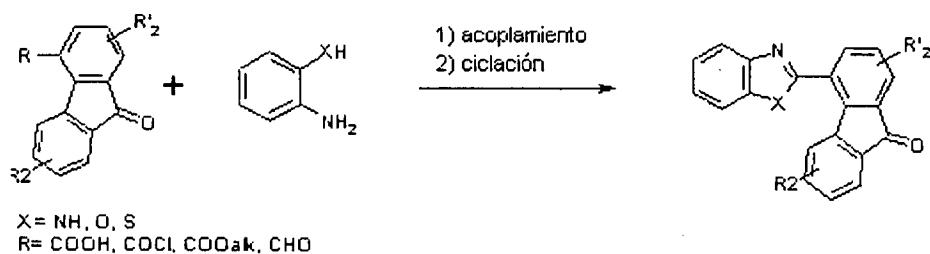


Esquema 2

- 15 Formación del heterociclo a partir de un derivado de ácido o de aldehído de fluoren-9-ona-4-ilo :

En un tercer método general de síntesis, cuando dicho heterociclo es de tipo bencimidazol, benzoxazol, o benzotiazol, unido al derivado de fluoreno por

su posición 2, es particularmente ventajoso formar dicho heterociclo por acoplamiento de un derivado de ortofenilendiamina o de ortoaminofenol o de ortoaminotiofenol con un ácido, cloruro de ácido o aldehído en posición 4 de una fluoren-9-ona, seguido de ciclación, según el esquema 3 :



5

Esquema 3

Cuando se utiliza un ácido fluoren-9-ona-4-carboxílico, es particularmente ventajoso activar este ácido mediante un agente de acoplamiento conocido por el experto en la técnica, tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

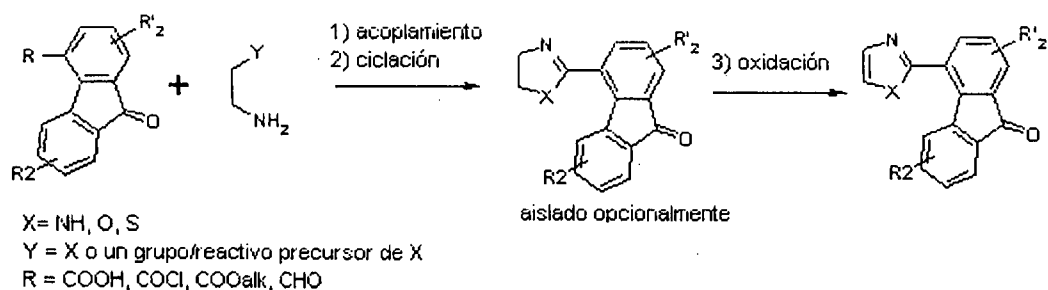
Se pueden utilizar en el marco de la invención diversas condiciones de ciclación de la mezcla de amidas intermedias, tales como el ácido acético o una mezcla de ácido y anhídrido trifluoroacético. También es particularmente ventajoso en el marco de la invención efectuar este tipo de ciclación térmica en medio ácido por calentamiento en un reactor de micro-ondas.

Cuando se utiliza un derivado de fluoren-9-ona-4-carboxaldehído, es ventajoso en el marco de la invención, operar :

- bien por calentamiento en micro-ondas en presencia de sílice, según Tetrahedron Lett. 1998 , 39, 4481-84 ;
- bien en presencia de dicloro-diciano-benzoquinona (DDQ), según Tetrahedron 1995, 51, 5813-18 ;
- bien en presencia de una mezcla de cloruro de tionilo y piridina, según E.P. 511187.

- bien en presencia de cloruro férrico, según Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42.

Cuando dicho heterociclo es de tipo imidazol, oxazol, o tiazol, unido al derivado de fluoreno por su posición 2, es particularmente ventajoso formar dicho heterociclo a partir de un ácido, cloruro de ácido, éster o aldehído en posición 4 de una fluoren-9-ona, operando según el esquema 4 :



Esquema 4

En el marco de la invención es particularmente ventajoso operar :

- 10 1. en el caso en el que dicho heterociclo es un imidazol o una imidazolina :
 - a partir de una 2-azido-etilamina, según Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
 - de una etilendiamina, según Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 15 2002, 471-75,
 - de glioxal y de amoniaco, según J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27 ;
2. en el caso en el que dicho heterociclo es un oxazol o una oxazolina :
 - a partir de un 2-azido-etanol, según J. Org. Chem., 61(7), 1996, 20 2487-96,
 - de un 2-aminoetanol, según J. Med. Chem. 47(8), 2004, 1969-86 o Khim. Geterosikl. Soed. 1984(7), 881-4,

- de dietilacetal de 2-aminoacetaldehído, según Heterocycles, 39(2), 1994, 767-78 ;
- 3. en el caso en el que dicho heterociclo es tiazol o una tiazolina :
 - a partir de una 2-cloro-etilamina y del reactivo de Lawesson, según Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
 - 5 - de un 2-aminoetanotiol, según J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, o Tetrahedron Lett., 41(18), 2000, 3381-4,

De una manera más general, es ventajoso en el marco de la invención, formar un heterociclo cualquiera a partir de un ácido, cloruro de ácido, éster o
10 aldehído en posición 4 de una fluoren-9-ona, por uno cualquiera de los métodos de síntesis conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press) o Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) o Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

- 15 La transformación del radical C=O en radicales CHR1 tales como se han definido en la fórmula general (la) puede efectuarse según los métodos generales conocidos por el experto en la técnica, en particular los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience), o
20 Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience).

Reacción de acoplamiento a partir de un derivado bromado u organometálico de fluoren-4-ilo sustituido en posición 9 con un radical CHR1: Un cuarto método general de síntesis consiste en efectuar en primer lugar la transformación del radical C=O de un derivado fluoren-9-ona, sustituido en la
25 posición 4, con un halógeno, triflato, boronato o ácido borónico 9-oxo-fluoren-4-carboxílico, en radical CHR1, tal como se ha definido en la fórmula general (la), y después acoplar el derivado obtenido con un derivado de heterociclo convenientemente sustituido con un halógeno, boronato o ácido borónico.

Formación del heterociclo a partir de un derivado de ácido o de aldehído de fluoren-4-ilo sustituido en posición 9 con un radical CHR1 : Un quinto método general de síntesis consiste en formar el heterociclo después de haber introducido previamente el radical CHR1 sobre un ácido, éster, cloruro de ácido o aldehído en posición 4 del núcleo fluoreno.

Cuando dicho heterociclo es de tipo bencimidazol, benzoxazol, o benzotiazol, unido al derivado de fluoreno por su posición 2, es ventajoso efectuar en primer lugar la transformación del radical C=O de un derivado fluoren-9-ona, sustituido en posición 4, con un derivado de ácido carboxílico – ácido, cloruro de ácido o éster – o con un aldehído, en radical CHR1, tal como se ha definido en la fórmula general (I), y después acoplar el derivado obtenido con un derivado de o-fenilendiaminadamina o de o-aminofenol o de aminotiofenol, según las condiciones descritas anteriormente.

Cuando dicho heterociclo es de tipo imidazol, oxazol, o tiazol, unido al derivado fluoreno por su posición 2, es ventajoso efectuar en primer lugar la transformación del radical C=O de un derivado fluoren-9-ona, sustituido en posición 4, con un derivado de ácido carboxílico – ácido, cloruro de ácido o éster – o con un aldehído, en radical CHR1, tal como se ha definido en la fórmula general (I), y después formar el heterociclo según los métodos descritos anteriormente.

De una manera más general, es ventajoso en el marco de la invención, formar un heterociclo cualquiera a partir de un ácido, cloruro de ácido, éster o aldehído en posición 4 de un núcleo fluoreno sustituido en posición 9 con un radical CHR1, por uno cualquiera de los métodos de síntesis conocidos por el experto en la técnica, tales como los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press) o Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) o Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

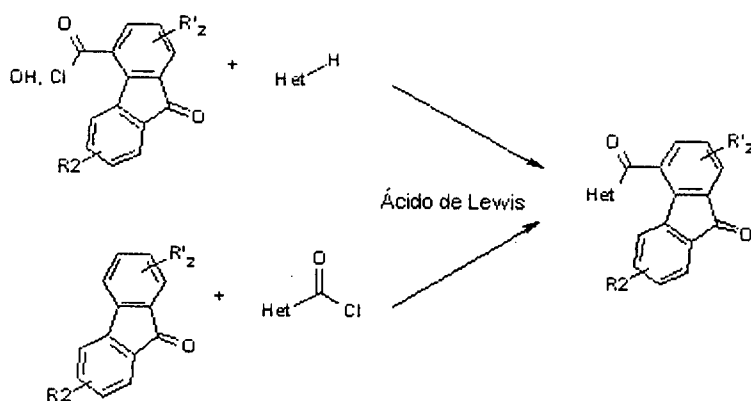
Preparación de los compuestos de fórmula general (Ib) en los que L = CO

Los compuestos de fórmula general (Ib), en los que L = CO, y para los que el heterociclo Het está fijado mediante un átomo de carbono, pueden prepararse ventajosamente por una reacción de tipo Friedel-Crafts según el

5 esquema 6 :

- bien por acción de un ácido o un cloruro de ácido fluoren-9-ona-4-carboxílico sobre un heterociclo suficientemente rico en electrones, principalmente según el método descrito en Eur. J. Med. Chem 1988, 23(2), 165-72 ;

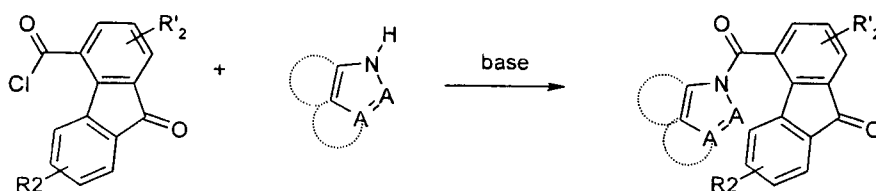
- 10
- bien por acción de un cloruro de ácido heterocíclico sobre un derivado de fluoren-9-ona.



Esquema 6

Los compuestos de fórmula general (Ib), en los que L = CO, y para los que el heterociclo Het está fijado mediante un átomo de nitrógeno, tales como, por ejemplo, los heterociclos de tipo pirrol, pirazol, imidazol, indol, isoindol, indazol, bencimidazol o imidazo[4,3-c]piridina, pueden prepararse ventajosamente por acoplamiento de un anión derivado de dicho heterociclo con un cloruro de ácido fluoren-9-ona-4-carboxílico según el esquema 7 :

15



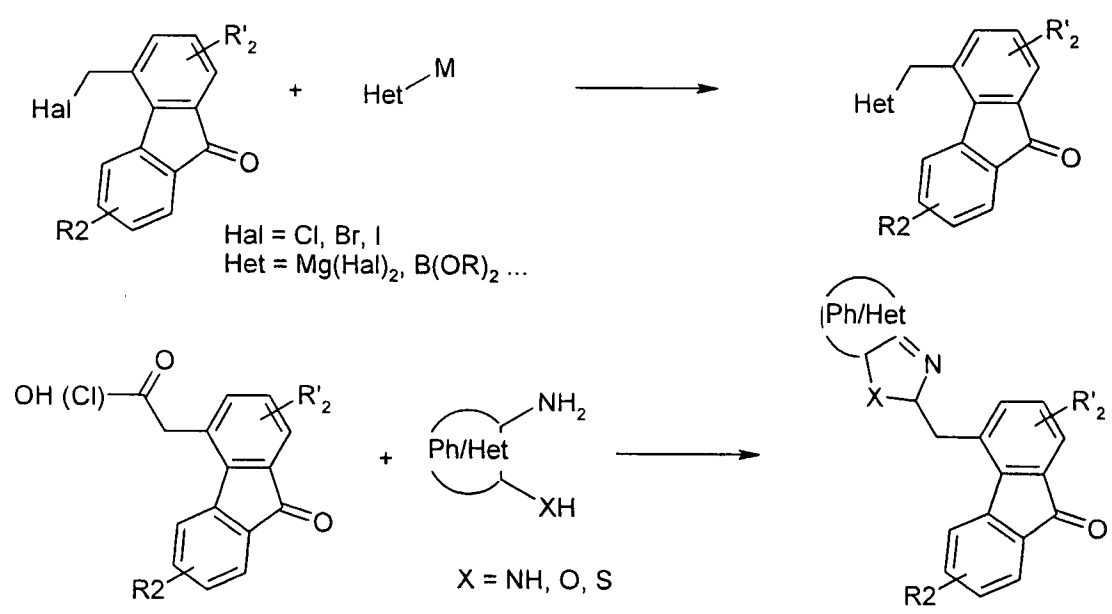
20

Esquema 7

746

Los compuestos de fórmula general (Ib), en los que L = CH₂ pueden prepararse ventajosamente según uno de los métodos generales descritos en el esquema 8,

- 5
- bien por acoplamiento entre un derivado de 4-halógenometil-fluoren-9-ona y un compuesto orgánico heterocíclico ;
 - bien por ciclación entre un derivado de ácido (fluoren-9-ona-4-il)acético y un núcleo aromático o heteroaromático orto-disustituido :



10

Esquema 8

Los compuestos de fórmula general (Ib), en los que L = O pueden prepararse según uno cualquiera de los métodos generales de síntesis de aril(heteroaril)éteres conocidos por el experto en la técnica, principalmente los que utilizan una catálisis con yoduro de cobre, partiendo :

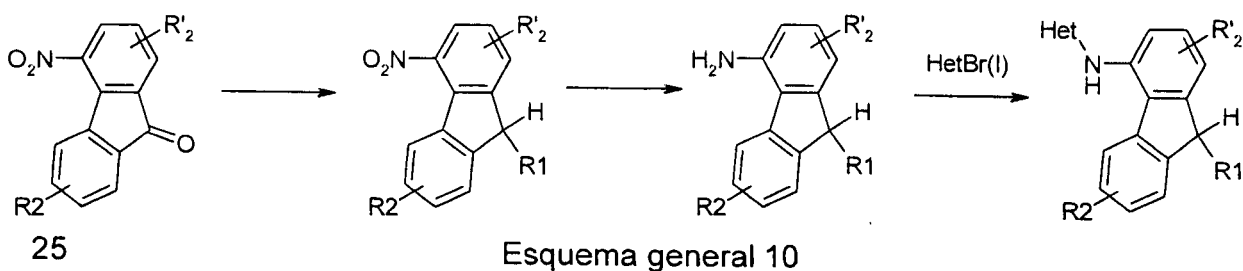
- 15
- bien de una 4-halógeno-fluoren-9-ona y de una sal alcalina de hidroxiheterociclo ;
 - bien de una sal alcalina de 4-hidroxifluoren-9-ona y de un halogenuro de heteroarilo.

Los compuestos de fórmula general (Ib), en los que $L = S$ pueden prepararse según uno cualquiera de los métodos generales de síntesis de aril(heteroaril)tioéteres conocidos por el experto en la técnica, principalmente los que utilizan una catálisis con acetato de paladio, partiendo :

- 5 - bien de una 4-halógeno-fluoren-9-ona y de una sal alcalina de mercapto-heterociclo ;
- bien de una sal alcalina de 4-mercapto-fluoren-9-ona y de un halogenuro de heteroarilo.

La transformación del radical $C=O$ en radicales CHR_1 tales como se han
 10 definido en la fórmula general (Ib) en los que $L = CO, CH_2, O$ y S puede efectuarse según los métodos generales conocidos por el experto en la técnica, en particular los descritos en Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience), o Compendium of Organic Synthetic methods
 15 (Wiley Interscience), según el esquema 9 :

Para preparar los compuestos de fórmula general (Ib) en los que $L = NH$, es particularmente ventajoso en el marco de la invención, invertir la secuencia de reacciones, transformando en primer lugar el radical $C=O$ en radical CHR_1 , a partir de un derivado de 4-nitro-fluoren-9-ona, reducir el grupo nitro
 20 en función amina primaria, y finalmente efectuar una heteroarilación de dicha amina primaria con un bromuro o un yoduro heterocíclico en presencia de paladio(0), en las condiciones de la reacción de Hartwig-Buchwald, según el esquema general 10 :



11218

Las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse según las condiciones descritas en la preparación de los ejemplos siguientes e igualmente según los métodos generales conocidos por el experto en la técnica, en particular los descritos en : Comprehensive Organic Chemistry, 5 por D. Barton et al. (Pergamon Press); Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience).

Los productos objeto de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes: se ha constatado que poseen principalmente propiedades inhibitoras de las actividades de las proteínas chaperonas y 10 principalmente de sus actividades ATPásicas.

Entre estas proteínas chaperonas, se cita principalmente la chaperona humana HSP90.

Los productos que responden a la fórmula general (I) tales como se han definido anteriormente presentan así una actividad inhibitora importante de 15 la chaperona Hsp90.

Los ensayos proporcionados en la parte experimental a continuación ilustran la actividad inhibitora de los productos de la presente invención frente a dichas proteínas chaperonas.

Estas propiedades hacen, por lo tanto, que los productos de fórmula general 20 (I) de la presente invención se puedan utilizar como medicamentos para el tratamiento de tumores malignos.

Los productos de fórmula (I) pueden utilizarse igualmente en el campo veterinario.

La invención tiene, por lo tanto, por objeto la aplicación, como medicamentos, 25 de los productos de fórmula general (I) aceptables farmacéuticamente.

La invención tiene particularmente por objeto la aplicación, como medicamentos, de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente cuyos nombres son los siguientes :

- [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-
5 pirimidina-4-carboxílico
- [4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico.
- [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 10 - [4-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico.
- [4-(1H-indol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 15 b]piridina-4-carboxílico
- [4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 20 - (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-9H-fluoren-9(R,S)-il)-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 7H-pirrolo[2,3-c]pirimidina-4-carboxílico
- 25 c]pirimidina-4-carboxílico
- [4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

- [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico
- [4-(2-morfolin-piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 5 - [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico
- [4-(indazol-1-carbonil)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-
10 pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 15 - Enantiómero dextrógiro de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico

así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las
20 bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

Los productos pueden administrarse por vía parenteral, bucal, perlingual, rectal o tópica.

La invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas,
25 caracterizadas porque comprenden, como principio activo, al menos uno de los medicamentos de fórmula general (I).

Estas composiciones pueden presentarse en forma de disoluciones o de suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, supositorios, cremas, pomadas y lociones. Estas formas farmacéuticas se preparan según los métodos habituales. El principio activo
5 puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones, tales como los vehículos acuosos o no acuosos, talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

- 10 La dosis usual, variable según el sujeto tratado y la afección que se va a tratar, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg por día en seres humanos, por vía oral.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de sales aceptables
15 farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas chaperonas y principalmente de Hsp90.

La presente invención se refiere así particularmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales
20 aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) en la que la proteína chaperona es HSP90.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de
25 un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína chaperona de tipo Hsp90 y principalmente dicha enfermedad en un mamífero.

La presente invención se refiere a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenece al grupo

5 siguiente: enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral focal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis en placas y esclerosis lateral amiotrófica, malaria, filariosis de Brugia y de Bancroft, toxoplasmosis, micosis resistentes a los tratamientos, hepatitis B, hepatitis C, virus del Herpes, dengue (o gripe

10 tropical), atrofia muscular espinal y bulbar, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trombosis, retinopatías, psoriasis, degeneración muscular, enfermedades oncológicas, cánceres.

La presente invención se refiere así a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables

15 farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar enfermedades oncológicas.

La presente invención se refiere particularmente a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de

20 un medicamento destinado a tratar los cánceres.

Entre estos cánceres, la presente invención se refiere muy particularmente al tratamiento de tumores sólidos y al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

La presente invención se refiere así principalmente a la utilización de

25 productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar cánceres entre los cuales están los cánceres de pulmón,

de mama y de ovario, glioblastomas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfoblásticas agudas, cánceres de próstata, de páncreas y de colon, melanomas metastásicos, tumores de tiroides y carcinomas renales.

Entre las principales indicaciones potenciales de los inhibidores de Hsp90,
5 también se pueden citar, a título no limitativo:

- los cánceres de pulmón «de células no pequeñas», los cánceres de mama, los cánceres de ovario y los glioblastomas que sobreexpresan EGF-R o HER2 ;
- las leucemias mieloides crónicas que sobreexpresan Bcr-Abl ;
- 10 - las leucemias linfoblásticas agudas que sobreexpresan Flt-3 ;
- los cánceres de mama, de próstata, de pulmón, de páncreas, de colon o de ovario que sobreexpresan Akt ;
- los melanomas metastásicos y los tumores de tiroides que sobreexpresan la forma mutada de la proteína B-Raf ;
- 15 - los cánceres de próstata dependientes de andrógenos e independientes de andrógenos ;
- los cánceres de mama dependientes de estrógenos e independientes de estrógenos ;
- los carcinomas renales que sobreexpresan HIF-1a o la proteína c-met
20 mutada.

La presente invención se refiere aún más particularmente al tratamiento del cáncer de mama, de colon y de pulmón.

La presente invención se refiere también a la utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de cánceres.

- 5 Como medicamentos según la presente invención destinados a la quimioterapia de cánceres, los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden utilizarse solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o alternativamente en asociación con otros agentes terapéuticos.

- La presente invención se refiere así principalmente a las composiciones farmacéuticas tales como se han definido anteriormente que contienen además, principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.
- 10

Tales agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

- 15 Como ejemplos de inhibidores conocidos de proteínas quinasas, se pueden citar principalmente butirolactona, flavopiridol, 2-(2-hidroxiethylamino)-6-bencilamino-9-metilpurina, olomucina, Glivec, así como Iressa.

- Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden utilizarse igualmente de forma ventajosa en combinación con agentes antiproliferativos: como ejemplos de dichos agentes antiproliferativos pero sin limitarse sin embargo a esta lista, se pueden citar los inhibidores de la aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos sobre los microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de la histonadesacetilasa, inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, inhibidores de proteosoma, como Bortezomib, inhibidores de la Histona
- 20
- 25

Desacetilasa (HDAC), como SAHA, y principalmente los inhibidores de HDAC6, compuestos que hacen disminuir la actividad de las proteínas quinasas e igualmente compuestos antiangiogénicos, agonistas de la gonadorrelina, antiandrógenos, bengamidas, bifosfonatos y trastuzumab.

- 5 Se pueden citar así como ejemplos, los agentes antimicrotúbulos, como los taxoides, epotilones, alcaloides de vinca, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, agentes intercalantes del ADN como cis-platino, y oxaliplatino, agentes que interaccionan con la topoisomerasa como camptotecina y derivados, antraciclinas como adriamicina, antimetabolitos
- 10 como 5-fluorouracilo y los derivados y análogos.

Los productos de fórmula (I) según la presente invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos y principalmente de los métodos descritos en la bibliografía como, por ejemplo, los descritos por R. C. Larock en: Comprehensive Organic Transformations, VCH

15 publishers, 1989.

En las reacciones descritas a continuación, puede resultar necesario proteger los grupos funcionales reactivos tales como, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estos grupos estén en el producto final pero cuando no se desea su participación en las reacciones de

20 síntesis de los productos de fórmula (I). Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con las prácticas habituales estándar como los descritos, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

La parte experimental siguiente proporciona ejemplos no limitativos de los

25 productos de partida: se pueden encontrar otros productos de partida en el comercio o se pueden preparar según los métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

ESB

Ejemplos que ilustran la invención : Los ejemplos, cuya preparación sigue, ilustran la presente invención pero sin limitarla.

Todos los ejemplos descritos han sido caracterizados por espectroscopía RMN del protón y por espectroscopía de masas, y la mayor parte de estos 5 ejemplos han sido igualmente caracterizados por espectroscopía de infrarrojos.

Ejemplo 1 : Síntesis de [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico

Etapa 1 : En un matraz de tres bocas de 250 mL, se disuelven 1,5 g 10 de 2-azido-etilamina, que puede prepararse según Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-8194, y 3,5 g de cloruro del ácido fluoren-4-ona-9-carboxílico en 100 mL de diclorometano y 4 mL de trietilamina. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con una 15 disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El resto obtenido se mezcla con óxido de diisopropilo, se filtra y se seca en un desecador a 35°C. Se obtienen así 3,65 g de (2-azido-etil)-amida del ácido 9-oxo-9H-fluoren-4-carboxílico en forma de un polvo amarillo, que se utiliza tal 20 cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 292$ (M⁺)

Etapa 2 : En un matraz de 250 mL bajo atmósfera de argón, se agita a temperatura ambiente durante una noche, una disolución de 3,65 g de (2-azido-etil)-amida del ácido 9-oxo-9H-fluoren-4-carboxílico, obtenido en la 25 etapa anterior, 4 g de *di*terc-butildicarbonato y 1,5 g de dimetilaminopiridina en 55 mL de tetrahidrofurano. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran 30 bajo presión reducida. Se obtienen así 5,25 g del éster *terc*-butilo del ácido

(2-azido-etil)-(9-oxo-9H-fluoren-4-carbonil)carbámico en forma de un aceite naranja, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LCMS) : $m/z = 392$ (M^+)

- 5 Etapa 3 : En un matraz de 250 mL bajo atmósfera de argón, se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, una disolución de 4,4 g del éster *terc*-butilo del ácido (2-azido-etil)-(9-oxo-9H-fluoren-4-carbonil)carbámico, obtenido en la etapa anterior, y 2,9 g de trifenilfosfina en una mezcla de 52 mL de tolueno y 13 mL de diclorometano. Se lleva a sequedad bajo presión
- 10 reducida. Se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (95/5 y 9/1 en volúmenes), y se obtienen 1,29 g del éster *terc*-butilo del ácido (4,5-dihidroimidazol)-2-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-1-carboxílico, en forma de un polvo amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la
- 15 siguiente :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 0,93 (s, 9H); 4,00 (s ancho, 4H); 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,39 a 7,46 (m, 2H); 7,53 (dd, $J = 1,5$ y 7,5 Hz, 1H); 7,61 (dt, $J = 1,5$ y 7,5 Hz, 1H); de 7,66 a 7,70 (m, 2H).

- Etapa 4 : En un matraz de 50 mL bajo atmósfera de argón, se enfría a
- 20 0°C una disolución de 1,29 g del éster *terc*-butilo del ácido (4,5-dihidroimidazol)-2-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-1-carboxílico, obtenido en la etapa anterior, en 20 mL de diclorometano y se añaden gota a gota 8,5 mL de ácido trifluoroacético. Se deja que alcance la temperatura ambiente y se agita durante 20 horas. Se lleva a sequedad bajo presión reducida. Se añade
- 25 tolueno y se lleva a sequedad bajo presión reducida. El resto obtenido se mezcla con óxido de diisopropilo, se filtra y se seca en un desecador a 35°C. Se obtienen 1,65 g (100%) de trifluoroacetato del ácido 4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fluoren-9-ona, en forma de un polvo amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

- 30 Espectro de masas (EI/CI) : $m/z = 362$ (M^+).

Etapa 5 : En un matraz de tres bocas de 100 mL bajo atmósfera de argón, se enfría a -65°C , una disolución de 0,65 mL de cloruro de oxalilo en 5 mL de diclorometano, y se añaden gota a gota 0,94 mL de dimetilsulfóxido sobre tamiz molecular 3A. Se agita durante 10 minutos, y se añade gota a gota, una disolución de 1,65 g de trifluoroacetato del ácido 4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fluoren-9-ona en 15 mL de diclorometano y después 5 mL de trietilamina. Se agita a -65°C durante una hora, se deja que alcance la temperatura ambiente y se agita 2 horas. El medio de reacción se vierte sobre agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se llevan a sequedad bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes), se obtienen 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)-fluoren-9-ona, en forma de un polvo amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : De 7,13 a 7,33 (m extendido, 2H) ; 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,45 a 7,53 (m, 2H); 7,64 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,83 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 12,65 (s ancho, 1H).

Etapa 6 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 5, a partir de 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 474 mg de hidroccloruro de hidroxilamina y 933 mg de acetato de sodio en 12 mL de etanol durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge sucesivamente con agua, después con tolueno, y finalmente se mezcla con óxido de diisopropilo. Se obtienen así 449 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)-fluoren-9-ona oxima (Z,E), en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo amarillo claro, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (IE): $m/z = 261$ (M^+).

Etapa 7 : Se opera en autoclave como en la etapa 3 del ejemplo 5, a partir de 449 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de la 4-(1H-imidazol-2-il)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa anterior, en una mezcla de 25 mL de etanol y 25 mL de tetrahidrofurano, en presencia de 5 Níquel activado según Raney, bajo una presión inicial de 1 bar, a 60°C durante 3 horas. Después de filtrar el catalizador sobre Celite, de concentrar el filtrado bajo presión reducida y de purificar mezclándolo con óxido de diisopropilo, se obtienen 367 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-amina, en forma de un polvo blanco, cuyas características son las siguientes:

10 Espectro de masas (IE) : $m/z = 247$ (M^+).

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 2,29 (m extendido, 2H); 4,76 (s, 1H); 7,14 (s ancho, 1H); 7,16 (t parcialmente enmascarado, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,31 (s ancho, 1H); de 7,36 a 7,42 (m, 3H); 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,74 (m, 1H); 12,4
15 (s ancho, 1H).

Etapa 8 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5, a partir de 100 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-amina, obtenida en la etapa anterior, y 74 mg de ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico en 2 mL de dimetilformamida, en presencia de 116 mg de hidrocloreuro de 1-(3-
20 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 82 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 y 95/5 en volúmenes), se obtienen 52 mg de [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-
25 amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (EI/CI/LCMS) : $m/z = 402$ (M^+).

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,10 (s ancho, 2H); 7,17 (s ancho, 1H); 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,34

160

(m, 2H); 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,60 (m, 2H); 8,38 (s, 1H); 9,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 12,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2 : Síntesis de [4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico.

- 5 *Etapas 1* : En un reactor fotoquímico que contiene una lámpara de 125 W, se introducen sucesivamente 5 g de ácido 9-fluorenona-4-carboxílico, 22 g de diacetato de yodobenceno, 17 g de yodo disublimado y 450 mL de tetracloruro de carbono. Después de 20 horas de calentamiento a 78°C y bajo radiación, se añaden 300 mL de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y se agita durante 15 minutos. El precipitado se elimina (producto de partida que no ha reaccionado) y la fase orgánica del filtrado se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μm) eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90-10 en volúmenes). Se obtienen así, 1,59 g de 4-yodo-fluoren-9-ona en forma de un sólido amarillo
- 10
- 15 cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 306$ (M⁺)

- Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,48 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,66 (dd, $J = 1,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 7,69 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,74 (dt, $J = 1,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 8,05 (dd, $J = 1,0$ y $7,5$ Hz,
- 20 1H); 8,59 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H).

- Etapas 2* : En un tubo para micro-ondas, se disuelven 1,2 g de 4-yodo-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1, en 30 mL de etanol, y se añaden sucesivamente 0,52 g de cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), 0,6 g de ácido benzofuran-2-borónico y 0,5 mL de trietilamina. Después de 6 minutos
- 25 de reacción a 140°C , se concentra a sequedad, se recoge con diclorometano y agua, se extrae dos veces con 20 mL de diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (98-02 en
- 30 volúmenes). Se obtienen así 0,64 g de 4-(benzofuran-2-il)-fluoren-9-ona en

forma de un sólido amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 296$ (M+)

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,34 a 7,46 (m, 4H); de 7,49 a 7,56 (m, 2H); 7,71 (m, 2H); 7,78 (m, 2H); 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Etapa 3 : En un matraz de tres bocas de 100 mL, se disuelven 0,64 g de 4-(benzofuran-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 2, en 20 mL de etanol, y se añaden sucesivamente 0,45 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0,88 g de acetato de sodio seco. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, se concentra a sequedad y se añaden 20 mL de agua. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en una campana. Se obtienen así 0,58 g de mezcla equimolecular de las oximas Z y E de la 4-(benzofuran-2-il)-fluoren-9-ona, en forma de un polvo amarillo, cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 188°C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 311$ (M+)

Etapa 4 : En un autoclave de 100 mL, se disuelven 0,58 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de la 4-(benzofuran-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 3, en una mezcla de 24 mL de etanol y 24 mL de tetrahydrofurano, se añade una punta de espátula de Níquel activado según Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar, el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se obtienen así 0,4 g de 4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il)-amina, en forma de un semi-sólido, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 297$ (M+)

Etapa 5 : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 400 mg de 4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il)-amina, obtenida en la etapa 4, en

9 mL de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 283 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 90 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 218 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico y se agita 20 horas a temperatura ambiente. Se añaden entonces
 5 50 mL de agua, y se filtra con succión el precipitado formado que a continuación se lava con agua y después con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90-10 en volúmenes). Se obtienen así 59 mg de [4-
 10 (benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S-il)]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) > 260 °C.

Espectro de masas (E/I) : m/z = 441 (M+)

15 Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,90 (s ancho, 1H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,28 (t parcialmente enmascarado, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,32 a 7,53 (m, 5H); 7,62 (m, 3H); 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,85 (m ancho, 1H).

20 Ejemplo 3 : Síntesis de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S-il)]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico.

Etapa 1 : En un tubo para micro-ondas, se disuelven 1,1 g de 4-yodo-fluoren-9-ona, obtenida como en la etapa 1 del ejemplo 2, en 25 mL de etanol, y se añaden sucesivamente 0,46 g de cloruro de (trifenilfosfina)
 25 paladio (II), 0,57 g de ácido quinolein-3-borónico y 0,9 mL de trietilamina. Después de 8 minutos de reacción a 140°C, se concentra a sequedad, se recoge con diclorometano y agua, se extrae dos veces con 20 mL de diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash
 30 en gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y

acetato de etilo (90-10 en volúmenes). Se obtienen así 0,53 g de 4-(quinolein-3-il)-fluoren-9-ona en forma de un sólido amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 307$ (M+)

- 5 *Etapas 2 :* En un matraz de tres bocas de 50 mL, se disuelven 0,53 g de 4-(quinolein-3-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1, en 15 mL de etanol, y se añaden sucesivamente 0,36 g de hidrocloreto de hidroxilamina y 0,7 g de acetato de sodio seco. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, se concentra a sequedad y se añaden 20 mL de
- 10 agua. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en una campana. Se obtienen así 0,51 g (92%) de mezcla equimolecular de las oximas Z y E de la 4-(quinolein-3-il)-fluoren-9-ona, en forma de un polvo amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuyas características son las siguientes :

- 15 Punto de fusión (Kofler) : 204°C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 322$ (M+)

- Etapas 3 :* En un autoclave de 100 mL, se disuelven 0,51 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de la 4-(quinolein-3-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 20 mL de etanol y 20 mL de
- 20 tetrahidrofurano, se añade una punta de espátula de Níquel activado según Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 8 horas. Después de enfriar, se filtra el catalizador sobre Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m) eluyendo
- 25 con una mezcla de diclorometano y metanol (95-05 en volúmenes). Se obtienen así 0,18 g de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amina, en forma de un merengue blanco cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

- Etapas 4 :* En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 180 mg
- 30 de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amina, obtenida en la etapa 3, en 4

104

mL de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 123 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 40 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 104 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico y se agita 20 horas a temperatura ambiente. Se añaden entonces
5 30 mL de agua, y se filtra con succión el precipitado formado que a continuación se lava con agua y después con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90-10 en volúmenes). Se obtienen así 130 mg de
10 [(4-quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) > 260 °C.

Espectro de masas (E/I) : m/z = 452 (M+)

15 Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,74 (dt, J = 8,0 Hz, 1H) ; 6,92 (dd, J = 2,0 y 3,5 Hz, 1H); 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,60 a 7,67 (m, 2H); de 7,70 a 7,75 (m, 2H); 7,88 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 8,5
20 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,53 (m extendido, 1H); 9,01 (m extendido, 1H); 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,85 (m ancho, 1H).

Ejemplo 4 : Síntesis de [4-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico.

Etapa 1 : En un tubo para micro-ondas, se disuelven 0,6 g de 4-yodo-
25 fluoren-9-ona, obtenida como en la etapa 1 del ejemplo 2, en 12 mL de etanol, y se añaden sucesivamente 0,28 g de cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), 0,29 g de ácido 2-fluoropiridin-5-borónico y 0,55 mL de trietilamina. Después de 6 minutos de reacción a 140°C, se concentra a sequedad, se recoge con diclorometano y agua, se extrae dos veces con 20
30 mL de diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se

concentra a sequedad. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (95-05 en volúmenes). Se obtienen así 0,28 g de 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-fluoren-9-ona en forma de un sólido amarillo cuyas

5 características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 138°C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 275$ (M+)

Etapa 2 : En un matraz de tres bocas de 50 mL, se disuelven 0,28 g de 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1, en 10 mL de

10 etanol, y se añaden sucesivamente 0,21 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0,41 g de acetato de sodio seco. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra a sequedad y se añaden 100 mL de agua. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en una campana. Se obtienen así 0,27 g de mezcla equimolecular de las

15 oximas Z y E de la 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo claro, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 290$ (M+)

Etapa 3 : En un autoclave de 50 mL, se disuelven 0,27 g de mezcla

20 equimolecular de los isómeros Z y E de la 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 10 mL de etanol y 10 mL de tetrahidrofurano, se añade una punta de espátula de Níquel activado según Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar, se concentra bajo

25 presión reducida. Se obtienen así, 0,23 g de 4-(6-fluoro-piridin-3-il-9H)-fluoren-9(R,S)-il]-amina, en forma de una laca amarilla, que se utiliza tal cual y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 276$ (M+)

Etapa 4 : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 230 mg

30 de 4-(6-fluoro-piridin-3-il-9H)-fluoren-9(R,S)-il]-amina, obtenida en la etapa 3,

en 7 mL de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 175 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 57 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 149 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico y se agita 20 horas a temperatura ambiente. Se añaden entonces
5 30 mL de agua, y se filtra con succión el precipitado formado que a continuación se lava con agua y después con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (95-05 en volúmenes). Se obtienen así 184 mg de [4-
10 (6-fluoro-piridin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) > 260 °C.

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 420$ (M⁺)

15 Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,91 (dd, J = 2,0 y 3,5 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,29 a 7,34 (m, 2H); 7,41 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,61 (m, 2H); 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,11 (m extendido, 1H); 8,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,35 (m extendido, 1H); 9,23
20 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,85 (m ancho, 1H).

Ejemplo 5 : [4-(1H-indol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapa 1 : En un matraz de tres bocas de 100 mL, bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 0,59 g de 4-yodo-fluoren-9-ona, obtenida como en la etapa 1 del ejemplo 2, 0,22 g de paladio (0) tetraquis
25 (trifenilfosfina), 0,6 g de carbonato de sodio, 0,5 g de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-indol-2 borónico, 2,8 mL de agua y 25 mL dioxano. Después de 1h30 de calentamiento a 100°C, se enfría, se añade diclorometano y agua, se lava tres veces con 30 mL de agua, se seca sobre sulfato de
30 magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido bruto obtenido se

purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (98-02 en volúmenes). Se obtienen así 0,44 g de éster *terc*butílico del ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-indol-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo cuyas características son

5 las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 170°C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 395$ (M+)

Etapa 2 : En un matraz de una boca de 50 mL, se disuelven 0,44 g de éster *terc*butílico del ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-indol-1-carboxílico

10 obtenido en la etapa 1, en 10 mL de etanol, y se añaden sucesivamente 0,23 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0,45 g de acetato de sodio seco. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra a sequedad y se añaden 100 mL de agua. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca en una campana. Se obtienen

15 así 0,4 g de mezcla equimolecular de las oximas Z y E del éster *terc* butílico del ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-indol-1-carboxílico, en forma de un sólido amarillo claro, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 130°C

20 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 410$ (M+)

Etapa 3 : En un autoclave de 100 mL, se disuelven 0,4 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de éster *terc*.butílico del ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-indol-1-carboxílico, obtenido en la etapa 2, en una mezcla de 12 mL de etanol y 12 mL de tetrahidrofurano, se añade una punta de

25 espátula de Níquel activado según Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 8 horas. Después de enfriar, se filtra el catalizador sobre Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. Se obtienen así 0,38 g de éster *terc* butílico del ácido 2-[9(R,S)-amino-9H-fluoren-4-il-]-indol-1-carboxílico, en forma de

30 una laca blanca, que se utiliza tal cual y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 396$ (M+)

Etapa 4 : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 375 mg de éster *terc* butílico del ácido 2-[9(R,S)-amino-9H-fluoren-4-il]-indol-1-carboxílico, obtenido en la etapa 3, en 8 mL de dimetilformamida, se añaden
5 sucesivamente 200 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 65 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 169 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico y se agita 20 horas a temperatura ambiente. Después se añaden 200 mL de agua, y se filtra con succión el precipitado formado que se lava con agua, con una disolución saturada de
10 hidrógenocarbonato de sodio y con éter de petróleo. Se obtienen así 400 mg de éster *terc* butílico del ácido 2-[(R,S)-9-[(1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonil)-amino]-9H-fluoren-4-il]-indol-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo claro, que se utiliza tal cual y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 540$ (M+)

15 *Etapa 5* : Se disuelven 85 mg de éster *terc* butilo del ácido 2-[(R,S)-9-[(1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carbonil)-amino]-9H-fluoren-4-il]-indol-1-carboxílico, obtenido en la etapa 4, en 2 mL de diclorometano y se añaden 0,2 mL de ácido trifluoroacético. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra a sequedad, se lava con una disolución
20 de hidrógenocarbonato de sodio y el producto bruto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95-05 en volúmenes). Se obtienen así 35 mg de [4-(1H-indol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico en forma de un polvo blanco, cuyas características
25 son las siguientes :

Espectro de masas (LC/MS) : $m/z = 440$ (M+).

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,59 (s ancho, 1H); 6,91 (d ancho, $J = 3,5$ Hz, 1H); de 7,02 a 7,11 (m, 2H); de 7,13 a 7,22 (m, 2H); 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,41 a 7,51 (m,

4H); de 7,57 a 7,69 (m, 4H); 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 9,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 11,55 (m ancho, 1H); 11,85 (m ancho, 1H).

Ejemplo 6: [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

- 5 *Etapa 1* : En un matraz de tres bocas de 500 mL, se disuelven 2,5 g de 2-amino-fenol en 120 mL de diclorometano y se añaden, sucesivamente a temperatura ambiente, 2,8 mL de trietilamina y 2,5 g de cloruro del ácido fluoren-4-ona-9-carboxílico. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte sobre 150 mL de agua, se extrae con 20 mL de
- 10 diclorometano, se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio, con agua y después de secar sobre sulfato de magnesio y de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98-2 en volúmenes), se obtienen 1,8 g de (2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 9-oxo-9H-fluoren-4-carboxílico que se
- 15 utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 315$ (M^+).

- Etapa 2* : En un reactor de micro-ondas, se calienta, a 200°C durante 30 minutos, una disolución de 1,5 g de (2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 9-oxo-9H-fluoren-4-carboxílico obtenido en la etapa anterior, en 80 mL de ácido
- 20 acético. Después de enfriar, se concentra en evaporador giratorio y el resto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con diclorometano y se obtienen así 0,2 g de (4-benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo, y cuyas características son las siguientes :

- 25 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 297$ (M^+).

- Etapa 3* : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 2, a partir de 280 mg de (4-benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 196 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 386 mg de acetato de sodio agitados a temperatura ambiente durante 48 horas en 12 mL de etanol.
- 30 Después de lavar el precipitado formado con agua y éter de petróleo, se

obtienen después de filtrar y de secar 220 mg de (4-benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un sólido blanco hueso, cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 206°C

- 5 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 312$ (M+).

Etapas 4 : En un autoclave de 50 mL, se disuelven 0,22 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de la 4-(benzoxazol-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 3, en una mezcla de 12 mL de etanol y 12 mL de tetrahidrofurano, se añade una punta de espátula de Níquel activado según

10 Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, se filtra el catalizador sobre Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. Se obtienen así, 0,21 g de [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amina en forma de una laca marrón, que se utiliza tal cual y cuya característica es la siguiente :

- 15 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 298$ (M+)

Etapas 5 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 5 a partir de 205 mg de [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amina, obtenida en la etapa 4, y 123 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 145 mg de EDCI y 47 mg de HOBT, en 6 mL de DMF durante 6 horas. El

20 medio de reacción se vierte sobre 50 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de nuevo con agua. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (40-63 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/05 en volúmenes). Después de

25 evaporar a sequedad en vacío, se tritura el sólido obtenido en éter de petróleo, se filtra y se seca en vacío a 40°C. Se obtienen así 129 mg de [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- 30 Punto de fusión (Kofler) > 260 °C.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,91 (d ancho, J = 3,5 Hz, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H); 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H); de 7,48 a 7,56 (m, 2H); 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 3,5 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H); de 8,25 a 8,35 (m, 2H); 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,85 (m ancho, 1H)

Ejemplo 7: [4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)il]-amida del ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapas 1 : En un tubo para micro-ondas, se disuelven 0,5 g de 4-bromo-fluoren-9-ona, que puede obtenerse según J. Amer. Chem. Soc, 57, 2443-6, 1935, en 12 mL de etanol y se añaden sucesivamente 0,27 g de cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), 0,25 g de ácido pirimidin-5-borónico y 0,54 mL de trietilamina. Después de 18 minutos de reacción a 140°C, se concentra a sequedad, se recoge con diclorometano y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80-20 en volúmenes). Se obtienen así 0,3 g de 4-(pirimidin-5-il)-fluoren-9-ona en forma de un sólido amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuya característica es la siguiente :

Punto de fusión (Kofler) : 188°C

Etapas 2 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 5, a partir de 300 mg de 4-(pirimidin-5-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 242 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 477 mg de acetato de sodio agitados a temperatura ambiente durante 24 horas en 10 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua y el precipitado formado se filtra con succión y se lava con pentano. Se obtienen así, 310 mg de 4-(pirimidin-5-il)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 222°C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 273$ (M+).

Etapa 3 : En un autoclave de 50 mL, se disuelven 0,31 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(pirimidin-5-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 15 mL de etanol y 15 mL de tetrahidrofurano, se añade una punta de espátula de Níquel activado según Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, se filtra el catalizador sobre Celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida. Se obtienen así, 0,3 g de 4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina en forma de una laca marrón, que se utiliza tal cual y cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 259$ (M+)

Etapa 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 290 mg de 4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 4, y 200 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 236 mg de EDCI y 77 mg de HOBT, en 15 mL de DMF durante 48 horas. El medio de reacción se vierte sobre 50 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y de nuevo con agua. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (40-63 μ m) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/05 en volúmenes). Se obtienen así 195 mg de [4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) > 260 °C.

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 403$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,91 (d ancho, J = 3,5 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H);

8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,98 (s, 2H); 9,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 9,39 (s, 1H); 11,85 (m ancho, 1H).

Ejemplo 8: [4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico

- 5 *Etapas 1 :* En un matraz de tres bocas de 250 mL, se introducen sucesivamente 2 g de 4-bromo-fluoren-9-ona, que puede obtenerse según J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 175 mg de acetato de paladio (II), 3,8 g de acetato de potasio, 4,8 g de 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-2,2'-bi[1,3,2-dioxaborolanil] y 150 mL de dimetilformamida. Se pasa una corriente de argón en la disolución obtenida durante 1 hora y se calienta a aproximadamente 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se filtra sobre celite, se añaden 200 mL de agua al filtrado, se extrae tres veces con 50 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (95/05 en volúmenes). Se obtienen así, 2 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente y cuyas características son las siguientes :

- 20 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 306$ (M^+)

Espectro de ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 1,40 (s, 12H) ; 7,39 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 2H); de 7,59 a 7,66 (m, 2H); 7,71 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,87 (dd, $J = 1,0$ y 7,5 Hz, 1H); 8,47 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H).

- 25 *Etapas 2 :* En un matraz de tres bocas de 250 mL, bajo atmósfera de argón, se introducen sucesivamente 2 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 1 g de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina), 2,2 g de carbonato de cesio, 0,96 g de 2-bromo-quinoleina obtenida según Tetrahedron Letters, 40, (1999), 7477-78, y 60 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 5h30 de calentamiento a 80°C, se

enfria y se vierte sobre 200 mL de agua, se extrae tres veces con 50 mL de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de
5 ciclohexano y acetato de etilo (90-10 en volúmenes). Se obtienen así, 0,95 g de 4-(quinolein-2-il)-fluoren-9-ona en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 155 °C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 307$ (M+)

- 10 *Etapa 3* : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 5 a partir de 940 mg de 4-quinolein-2-il-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 640 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 1,25 g de acetato de sodio agitados a temperatura ambiente durante 24 horas en 26 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua y
15 el precipitado formado se filtra y se lava con pentano. Se obtienen así, 910 mg de 4-(quinolein-2-il)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 260°C

- 20 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 322$ (M+).

- Etapa 4* : En un autoclave de 100 mL, se disuelven 0,9 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(quinolein-2-il)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 3, en una mezcla de 40 mL de etanol y 40 mL de tetrahidrofurano, se añade una punta de espátula de Níquel activado según
25 Raney, se somete a una presión inicial de hidrógeno de 1 bar y se calienta en autoclave a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar, se filtra el catalizador sobre Celite y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía flash en gel de sílice (20-40 μ m) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95-05 en volúmenes). Se

175

obtienen así, 0,72 g de 4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il-amina, en forma de un merengue blanco cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 308$ (M+)

Etapas 5 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 200 mg de 4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 4, y 116 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 137 mg de EDCI y 45 mg de HOBT, en 6 mL de DMF durante 20 horas. El medio de reacción se vierte sobre 60 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava 6 veces con 20 mL de agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, de nuevo con agua y después con éter isopropílico. Se obtienen así, 185 mg de [4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) = 260 °C

15 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 452$ (M+)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,44 a 7,54 (m, 3H); de 7,57 a 7,65 (m, 2H); de 7,62 a 7,75 (m, 2H); 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,9 (s, 1H).

Ejemplo 9: 4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-9H-fluoren-9(R,S)-il)-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapas 1 : En un reactor micro-ondas, se introducen sucesivamente 25 165 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1 del ejemplo 8, 109 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina), 230 mg de carbonato de cesio y 93 mg de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en 2 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 18 minutos de calentamiento a 140°C, se vierte sobre 50 mL de agua, y 30 se filtra el precipitado formado que se disuelve a continuación en 20 mL de

una mezcla de diclorometano y metanol, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70-30 en volúmenes). Se obtienen así 70 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 297$ (M⁺)

La 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina puede obtenerse por una reacción de diazo-bromación de Sandmeyer-Gattermann a partir de la [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina, preparada según Monatsch Chem. 1983, 114, 789.

Etapas 2 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 5, a partir de 65 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 45,6 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 89,7 mg de acetato de sodio agitados a temperatura ambiente durante 2 horas, y después a reflujo durante 9 horas y 30 minutos en 26 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua y el precipitado formado se filtra y se seca en vacío a 50⁰. Se obtienen así 67 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 312$ (M⁺).

Etapas 3 : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 67 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 2 mL de etanol, 1 mL de ácido acético y 1 mL de agua, se añaden 56 mg de cinc y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtrar el exceso de cinc sobre Celite, de lavar con etanol y de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto se recoge con 50 mL de agua. El pH se lleva a 12 mediante la adición de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y

el precipitado formado se filtra con succión, se recoge con 50 mL de una mezcla de diclorometano y metanol, se agita durante 15 minutos y finalmente se filtra. Se obtienen así 54 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, en forma de un polvo blanco hueso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : m/z = 298 (M+)

Etapas 3 y 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 48 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 3, y 28,7 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 33,9 mg de EDCI y 12,3 mg de HOBt, en 1 mL de DMF durante 2 horas. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de agua, 3 veces con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con agua. Después de secar en vacío a 50°, se obtienen así 65 mg de 4-[[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amida del ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido beige claro cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : m/z = 452 (M+)

Ejemplo 10 : [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapas 1 y 2 : En un reactor micro-ondas, se introducen sucesivamente 410 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1 del ejemplo 8, 535 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina), 535 mg de carbonato de cesio y 555 mg de N-terc-butiloxycarbonil-3-yodo-1,4-benzoxazina en 10 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 12 minutos de calentamiento a 140°C, se vierte sobre 60 mL de agua y se extrae 2 veces con 30 mL de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de concentrar bajo presión reducida, el sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (40-60 µm), eluyendo con ciclohexano y después con una mezcla de

ciclohexano y acetato de etilo (90-10 en volúmenes). Se obtienen así 421 mg de 4-(*N-terc*-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido beige cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 411$ (M+)

- 5 La *N-terc*-butiloxicarbonil-3-yodo-1,4-benzoxazina puede obtenerse operando según Tetrahedron Lett. (1998), 39(32), 5763-4.

Etapas 2 : Se opera como en la etapa 2 del ejemplo 5, a partir de 374 mg de 4-(*N-terc*-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 189,5 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 373 mg de acetato de sodio agitados a temperatura ambiente durante 3 días en 15 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua ; el precipitado formado se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca al aire. Se obtienen así 340 mg de 4-(*N-terc*-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 323$ (M+).

Punto de fusión (Kofler) = 223 °C.

Etapas 3 : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 190 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(*N-terc*-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 4 mL de etanol, 2 mL de ácido acético y 2 mL de agua, se añaden 116,5 mg de cinc y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar el exceso de cinc sobre Celite, se lava con diclorometano, después con etanol y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (40-60 μ m), eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano y metanol amoniacoal 0,7N (98-2 en volúmenes). Se obtienen así 134 mg de 4-(*N-terc*-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-9H-fluoren-9-

179

(R,S)-il-amina, en forma de un aceite viscoso amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 412$ (M+)

Etapa 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 210
5 mg de 4-(N-*terc*-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-
amina, obtenida en la etapa 3, y 90,89 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-
4-carboxílico, en presencia de 107,34 mg de EDCI y 34,96 mg de HOBT, en
4 mL de DMF durante 20 horas. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL
de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de
10 agua, 3 veces con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y
con agua. Después de purificar mediante cromatografía flash en 25 g de gel
de sílice (40-60 μ m), eluyendo con diclorometano y con una mezcla de
diclorometano y metanol (98-2 en volúmenes), se obtienen 195 mg de [4-(N-
terc-butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del
15 ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido amarillo,
cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 556$ (M+)

Etapa 5 : En un matraz de 25 mL, se disuelven 180 mg de 4-[(N-*terc*-
butiloxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido
20 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, obtenido en la etapa anterior, en 10 mL
de diclorometano, se introduce lentamente 1 mL de disolución 4N de ácido
clorhídrico en dioxano y se agita una noche a temperatura ambiente.
Después de concentrar a sequedad, el resto se recoge en 20 mL de una
disolución 7N de metanol amoniacal y se concentra de nuevo a sequedad.
25 Después de purificar mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice
(20-40 μ m), eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano
y metanol (98-2 en volúmenes), se obtienen 80 mg de [4-(1,4-benzoxazin-2H-
3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-
carboxílico, en forma de un sólido amarillo cuyas características son las
30 siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 456$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO d_6) δ en ppm : 5,00 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,14 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); de 7,33 a 7,42 (m, 3H); 7,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,87 (m, 1H); 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 9,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 11: [4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 7H-pirrolo[2,3-c]pirimidina-4-carboxílico

- 10 En un matraz de tres bocas de 50 mL bajo atmósfera de argón, se agitan a temperatura ambiente durante 10 minutos 308,4 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida como en la etapa 3 del ejemplo 3, y 239 mg de éster etílico del ácido 7H-pirrolo[2,3-c]pirimidina-4-carboxílico en 32 mL de tetrahidrofurano. A la suspensión marrón así obtenida, se añade 1
- 15 mL de una disolución 2M de trimetilaluminio en tetrahidrofurano y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Esta operación – adición de 1 mL de una disolución 2M de trimetilaluminio en tetrahidrofurano y agitación de 1 hora a temperatura ambiente – se repite dos veces más. Se añaden 100 mL de una disolución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico y 50 mL de acetato de etilo. La
- 20 fase orgánica se decanta, y la fase acuosa se vuelve a extraer 2 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía flash en 50 g de gel de sílice
- 25 (20-40 μm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5-2,5 en volúmenes), se obtienen 90 mg de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 7H-pirrolo[2,3-c]pirimidina-4-carboxílico, en forma de un sólido beige claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 453$ (M+)

181

Espectro de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,88 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,53 (s ancho, 1H); 8,82 (s, 1H); 9,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 9,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 12,4 (s ancho, 1H).

Ejemplo 12: [4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

10 *Etapas 1* : En un reactor micro-ondas, se introducen sucesivamente 284 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1 del ejemplo 8, 280 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina), 443,5 mg de carbonato de cesio y 150 mg de 2-cloroquinoxalina en 5 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 30 minutos de calentamiento a 140°C , se vierte sobre 60 mL de agua y se extrae 2 veces con 30 mL de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de concentrar bajo presión reducida, el sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (40-60 μm), eluyendo con ciclohexano y después con una mezcla de 15 ciclohexano y acetato de etilo (80-20 en volúmenes). Se obtienen así 175 mg de 4-(quinoxalin-2-il)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo cuya 20 característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 308$ (M^+)

Etapas 2 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 2, a partir de 170 25 mg de 4-(quinoxalin-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 115 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 226 mg de acetato de sodio, agitados a temperatura ambiente durante 20 horas, y después a reflujo durante 3 horas en 8 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua ; el precipitado formado se filtra, se 30 lava con éter de petróleo y se seca al aire. Se obtienen así 175 mg de 4-

(quinoxalin-2-il)fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo gris, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 323$ (M+).

- 5 *Etapa 3* : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 175 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(quinoxalin-2-il)fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 2,5 mL de etanol, 2,5 mL de ácido acético y 5 mL de agua, se añaden 141,5 mg de cinc y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de filtrar el exceso de cinc
- 10 sobre Celite y de lavar con etanol, se añaden 20 mL de una disolución 7N de amoniaco en metanol y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (40-60 μ m), eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano y metanol (98-2 en volúmenes). Se obtienen así 30 mg de 4-
- 15 (quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, en forma de un merengue amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 309$ (M+)

- 20 *Etapa 4* : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 30 mg de 4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 3, y 17,3 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 20,4 mg de EDCI y 6,6 mg de HOBt, en 1 mL de DMF durante 7 horas. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de agua, 3 veces con una disolución
- 25 saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con agua. Después de purificar mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (40-60 μ m), eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano y metanol (98-2 en volúmenes), se obtienen 15 mg de [4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido
- 30 blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 453$ (M⁺)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,92 (dd, J = 2,0 y 3,5 Hz, 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,60 a 7,68 (m, 3H); 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,98 (m, 2H); 8,17 (m, 1H); 8,26 (m, 1H); 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 9,22 (s, 1H); 9,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 13 : [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico

- 10 Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 400 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida como en la etapa 4 del ejemplo 8, y 282,4 mg de ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico, en presencia de 246 mg de EDCI y 173,5 mg de HOBt, en 12 mL de DMF durante 20 horas. El medio de reacción se vierte sobre 60 mL de
- 15 agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava 6 veces con 20 mL de agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, de nuevo con agua y después con éter isopropílico. Después de purificar mediante cromatografía flash en 50 g de gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5-2,5 en volúmenes), se
- 20 obtienen 245 mg de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 532$ (M⁺)

- Espectro de RMN ¹H (500 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,80 (m ancho, 1H); 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,91 (m ancho, 1H); 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,49 (m ancho, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,00 (m extendido, 1H); 9,47 (d
- 25 ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 13,4 (m extendido, 1H).
- 30

Ejemplo 14 : [4-(2-morfolino-piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrololo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapa 1 : En un matraz de tres bocas de 50 mL, se introducen sucesivamente 864 mg de 4-bromo-fluoren-9-ona, que puede obtenerse según J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-morfolino-piridina, 773 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina) y 1,635 g de carbonato de cesio en 21 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 20 horas de calentamiento a 120°C, se vierte sobre 25 mL de agua y se extrae 2 veces con 30 mL de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de concentrar bajo presión reducida, el sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 100 g de gel de sílice (40-60 µm), eluyendo con ciclohexano y después con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80-20 en volúmenes). Se obtiene así 1 g de 4-(2-morfolino-piridin-5-il)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 342$ (M⁺)

Etapa 2 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 2, a partir de 1 g 4-(2-morfolino-piridin-5-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 609 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 1,198 g de acetato de sodio, agitados a temperatura ambiente durante 20 horas en 27 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua ; el precipitado formado se filtra, se lava con pentano y se seca al aire. Se obtiene así 1 g de 4-(2-morfolino-piridin-5-il)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 357$ (M⁺).

Etapa 3 : En un autoclave de 100 mL, se disuelve 1 g de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(2-morfolino-piridin-5-il)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 25 mL de etanol y 25 mL de tetrahidrofurano, se añaden 175 mg de Níquel de Raney y se agita

1785

bajo una presión de 1 bar de hidrógeno durante 10 horas a 60°C. Después de filtrar y de lavar el catalizador con etanol, se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mezclándolo con óxido de diisopropilo. Se obtienen así 960 mg de 4-(2-morfolino-piridin-5-il)fluoren-9(R,S)-il-amina, en forma de un sólido verde claro que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 343$ (M+)

Etapas 3 y 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 343 mg de 4-(2-morfolino-piridin-5-il)fluoren-9(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 3, y 162 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 211 mg de EDCI y 148,6 mg de HOBT, en 10 mL de DMF durante 20 horas. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de agua, 3 veces con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con agua. Después de purificar mediante cromatografía flash en 50 g de gel de sílice (40-60 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5-2,5 en volúmenes), se obtienen 240 mg de [4-(2-morfolino-piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 487$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (500 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 3,55 (m, 4H); 3,87 (m, 4H); 6,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,90 (dd, $J = 2,0$ y $3,0$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,62 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,70 (m extendido, 1H); 8,22 (s ancho, 1H); 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 9,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 11,9 (s ancho, 1H).

Ejemplo 15 : [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico

Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 308 mg de 4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il-amina, obtenida como en la etapa 4 del

ejemplo 8, y 173,6 mg de ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico, en presencia de 211 mg de EDCI y 148,6 mg de HOBT, en 10 mL de DMF durante 3 días. El medio de reacción se vierte sobre 60 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava 6 veces con 20 mL de agua, con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, de nuevo con agua y después con éter isopropílico. El producto bruto se purifica sucesivamente mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (20-40 μm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5-2,5 en volúmenes), después HPLC en una columna Kromasil C18 10 μM (longitud 35 cm, diámetro 8 cm) eluyendo con una mezcla de agua, que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético, y acetonitrilo (65/35 en volúmenes). Se obtienen así 106 mg de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico, en forma de cristales blancos cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 463$ (M^+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz - DMSO-d_6) δ en ppm : 6,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,88 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,10 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,51 (s ancho, 1H); 8,99 (s ancho, 1H); 9,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 16: [4-(indazol-1-carbonil)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapa 1 : En un matraz de tres bocas de 50 mL bajo argón, se disuelven 243,4 mg de indazol en 10 mL de dimetilformamida anhidra, se añaden, en fracciones, 99 mg de hidruro de sodio y se agita durante 30 minutos hasta la disolución completa. Después, se añade una disolución de 500 mg de cloruro del ácido fluoren-9-ona-4-carboxílico en 7 mL de dimetilformamida. Después de 1 hora y 30 minutos de agitación a

temperatura ambiente, se calienta durante 1 hora a 70°C, y se mantiene la agitación durante 1 noche. Se vierte sobre 100 mL de agua, el precipitado formado se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca al aire. Se obtienen así 385 mg de 4-(indazol-1-carbonil)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido amarillo cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 324$ (M^+)

Etapa 2 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 2 a partir de 385 mg de 4-(indazol-1-carbonil)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 318 mg de hidrocloruro de hidroxilamina y 318 mg de acetato de sodio, agitados a temperatura ambiente durante 3 horas, y después a reflujo durante 1 hora en 20 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua ; el precipitado formado se filtra, se lava con éter de petróleo y se seca al aire. Se obtienen así 364 mg de 4-(indazol-1-carbonil)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 339$ (M^+).

Etapa 3 : En un matraz de tres bocas de 25 mL, se disuelven 360 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(indazol-1-carbonil)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 9,5 mL de etanol, 4,5 mL de ácido acético y 4,5 mL de agua, se añaden 277,5 mg de cinc y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después de filtrar el exceso de cinc sobre Celite y de lavar con etanol, se añaden 20 mL de una disolución 7N de amoníaco en metanol y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95-5 en volúmenes). Se obtienen así 239 mg de 4-(indazol-1-carbonil)-fluoren-9(R,S)-il-amina, en forma de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 325$ (M+)

Etapa 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 235 mg de 4-(indazol-1-carbonil)-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 3, y 128,8 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 152,2 mg de EDCI y 49,8 mg de HOBT, en 5 mL de DMF durante 1 noche. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de agua, 3 veces con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con agua. Después de purificar mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (20-40 μ m), eluyendo con diclorometano y con mezclas de diclorometano y metanol (98-2 y 95-5 en volúmenes), se obtienen 122 mg de [4-(indazol-1-carbonil)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) = 220 °C

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 453$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,92 (dd, $J = 2,0$ y $3,0$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,60 a 7,69 (m, 3H); 7,80 (m, 2H); 7,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 9,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 17 : [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapa 1 : En un matraz de tres bocas de 50 mL, se introducen sucesivamente 1,062 g de 4-bromo-fluoren-9-ona, que puede obtenerse según J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 947 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina) y 2,003 g de carbonato de cesio en 32 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 20 horas de calentamiento a 120°C,

se concentra la dimetilformamida bajo presión reducida y se vierte sobre 25 mL de agua y se extrae 2 veces con 30 mL de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de concentrar bajo presión reducida, el sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 100 g de gel de sílice (40-60 μm), eluyendo con ciclohexano y después con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70-30 en volúmenes). Se obtienen así 455 mg de 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fluoren-9-ona, en forma de un sólido marrón claro cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 296$ (M+)

10 *Etapa 2* : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 2, a partir de 450 g 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 317 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 623 mg de acetato de sodio, agitados a temperatura ambiente durante 20 horas en 14 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se
15 recoge con agua ; el precipitado formado se filtra, se lava con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con pentano y se seca al aire. Se obtienen así 450 mg de 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

20 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 311$ (M+).

Etapa 3 : En un autoclave de 100 mL, se disuelven 450 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 12 mL de etanol y 12 mL de tetrahidrofurano, se añaden 90 mg de Níquel de Raney y
25 se agita bajo una presión de 1 bar de hidrógeno durante 10 horas a 60°C. Después de filtrar y de lavar el catalizador con etanol, se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mezclándolo con óxido de diisopropilo. Se obtienen así 400 mg de 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fluoren-9(R,S)-il-amina, en forma de un sólido

verdoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 297$ (M+)

Etapas 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 400 mg de 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtenida en la etapa 3, y 218 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en presencia de 284 mg de EDCI y 200 mg de HOBt, en 13,5 mL de DMF durante 20 horas. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL de agua y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de agua, 3 veces con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con agua. Después de purificar mediante cromatografía flash en 25 g de gel de sílice (40-60 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5-2,5 en volúmenes), se obtienen 175 mg de [4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 441$ (M+) :

Espectro de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,55 (dd, $J = 2,0$ y $3,0$ Hz, 1H); 6,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,92 (dd, $J = 2,0$ y $3,0$ Hz, 1H); 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); de 7,55 a 7,68 (m, 4H); 8,02 (m extendido, 1H); 8,27 (m extendido, 1H); 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 9,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 11,8 (s ancho, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 18 : [4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico

Etapas 1 : En un reactor micro-ondas, se introducen sucesivamente 916 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida como en la etapa 1 del ejemplo 8, 671 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina), 1,42 g de carbonato de cesio y 1 g de N8-pivaloil-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina en 20 mL de dimetilformamida anhidra. Después de 20 horas de calentamiento a 120°C , se vierte sobre 60 mL de

agua y se extrae 2 veces con 30 mL de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de concentrar bajo presión reducida, el sólido bruto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en 100 g de gel de sílice (40-60 μ m), eluyendo con ciclohexano y después con una mezcla de
5 ciclohexano y acetato de etilo (70-30 en volúmenes). Se obtienen así 1,1 g de 4-(N8-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-fluoren-9-ona, en forma de un merengue amarillo cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 396$ (M+)

Etapa 2 : Se opera como en la etapa 3 del ejemplo 2, a partir de 950
10 mg de 4-(N8-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa anterior, 500 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 983 mg de acetato de sodio, agitados a temperatura ambiente durante 20 horas y después a reflujo durante 3 horas en 22 mL de etanol. Después de concentrar el disolvente bajo presión reducida, el resto se recoge con agua ;
15 el precipitado formado se filtra, se lava con pentano y se seca al aire. Se obtienen así 750 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-fluoren-9-ona oxima, en mezcla 50-50 de los isómeros Z y E, en forma de un polvo gris, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente:

20 Espectro de masas (E/I) : $m/z = 327$ (M+).

Etapa 3 : En un autoclave de 250 mL, se disuelven 750 mg de mezcla equimolecular de los isómeros Z y E de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-fluoren-9-ona oxima, obtenida en la etapa 2, en una mezcla de 23 mL de etanol y 23 mL de tetrahidrofurano, se añaden 143 mg de Níquel de Raney y
25 se agita bajo una presión de 1 bar de hidrógeno durante 8 horas a 60°C. Después de filtrar y de lavar el catalizador con etanol, se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido bruto obtenido se purifica mezclándolo con óxido de diisopropilo. Se obtienen así 700 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-fluoren-9(R,S)-il-amina, en forma de una goma

verdosa que se utiliza tal cual en la etapa siguiente, cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 313$ (M+)

Etapa 4 : Se opera como en la etapa 4 del ejemplo 5 a partir de 700
 5 mg de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-fluoren-9(R,S)-il-amina,
 obtenida en la etapa 3, y 362 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-
 carboxílico, en presencia de 471 mg de EDCI y 332 mg de HOBT, en 23 mL
 de DMF durante 20 horas. El medio de reacción se vierte sobre 7 mL de
 10 agua, y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con 10 mL de
 agua, 3 veces con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y
 con agua. Después de purificar mediante cromatografía flash en 100 g de gel
 de sílice (40-60 μ m), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol
 (97,5-2,5 en volúmenes), se obtienen 510 mg de [4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-
 naftiridin-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-
 15 carboxílico, en forma de un sólido blanco cuyas características son las
 siguientes :

Espectro de masas (E/I) : $m/z = 457$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz - DMSO- d_6) δ en ppm : 1,85 (m, 2H);
 2,77 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,61 (s ancho, 1H); 6,91
 20 (dd, $J = 2,0$ y $3,0$ Hz, 1H); de 7,15 a 7,33 (m, 5H); 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H);
 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); de 7,51 a 7,67 (m, 3H); 7,84 (s ancho, 1H); 8,29 (d, J
 = $5,0$ Hz, 1H); 9,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 11,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 19 : 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9-(R,S)-il-amida del
 ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico

25 *Etapa 1* : En un matraz de 1 L que contiene 30 g de ácido
 monocloroacético disuelto en 150 mL de agua destilada, se añaden en
 pequeñas porciones, 24,1 g de carbonato de potasio. Después de agitar
 durante 15 minutos después de la finalización de esta adición (fin de la
 efervescencia), se añaden 30 g de 2-aminopiridina y se lleva el medio de
 30 reacción a reflujo durante 6 horas. Se deja que vuelva a temperatura

ambiente durante la noche. La suspensión rosada se filtra, el sólido se lava con agua destilada y se seca en vacío a 40°C. Se obtienen 15 g de un sólido beige de 2-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina .

Etapas 2 : En un matraz de 500 mL que contiene 1 g de 2-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridina obtenida en la etapa anterior y 60 mL de tolueno se añaden 2,6 g de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) y 1 mL de trietilamina y se calienta a reflujo. Después de 2 horas y 4 horas de reflujo se vuelven a añadir respectivamente 2,5 mL y 5 mL de trietilamina y se continúa el reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se añaden 50 mL de agua destilada, se decanta y se vuelve a extraer la fase acuosa 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan 3 veces con 50 mL de agua destilada, 1 vez con 50 mL de disolución de cloruro de sodio saturada y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar a sequedad en vacío, se cromatografía el resto aceitoso en gel de sílice (40-63 µm) eluyendo con diclorometano. Se obtienen 0,3 g de 2-trifluorometanosulfoniloxi-imidazo[1,2-a]piridina en forma de cristales blancos cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LC/MS) : $m/z = 266$ (M+).

Etapas 3 : En un matraz de 100 mL se calienta bajo argón a 120°C una mezcla de 178 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtenida en la etapa 1 del ejemplo 8, 150 mg de 2-trifluorometanosulfoniloxi-imidazo[1,2-a]piridina obtenida en la etapa anterior, 130 mg de paladio (0) tetraquis (trifenilfosfina) y 276 mg de carbonato de cesio en 20 mL de dimetilformamida anhidra durante 3 horas. Después de evaporar el medio de reacción a sequedad en vacío, se recoge el resto con 20 mL de agua destilada y se extrae 8 veces con 15 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan 2 veces con 15 mL de agua destilada, 15 mL de disolución de cloruro de sodio saturada y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar a sequedad en vacío, se cromatografía el resto aceitoso en gel de sílice (40-63µm) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (4 : 6). Se obtienen 120 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-

il}-fluoren-9-ona en forma de cristales amarillos cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LC/MS) : $m/z = 296$ (M+).

5 Etapa 4 : En un matraz de 100 mL, se agitan bajo argón a temperatura ambiente 120 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona obtenida en la etapa anterior, 84 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 160 mg de acetato de sodio en 5 mL de etanol. El medio de reacción se evapora a sequedad en vacío. El resto se recoge en 10 mL de agua destilada y el precipitado se filtra, se lava 3 veces con 1,5 ml de agua destilada, 2 veces con 1,5 mL de una
10 disolución saturada de bicarbonato de sodio, 3 veces con 1,5 mL de agua destilada y se seca en vacío. Se obtienen 48 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona oxima, en mezcla equimolecular de los isómeros Z y E, en forma de un sólido beige cuya característica es la siguiente :

Espectro de masas (LC/MS) : $m/z = 311$ (M+).

15 Etapa 5 : En un matraz de 25 mL se agitan a temperatura ambiente durante 1 noche 102 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona oxima obtenida en la etapa anterior y 86 mg de cinc en polvo en una mezcla de 0,6 mL de ácido acético, 0,6 mL de agua destilada y 0,6 mL de etanol. Después de la adición de Celite, se filtra el medio de reacción y se lava el precipitado 3
20 veces con 1,5 mL de etanol. El filtrado se evapora a sequedad en vacío y el resto se cromatografía en gel de sílice (40-63 μ m) eluyendo con una mezcla de diclorometano-etanol-amoniaco 7N en metanol (90/10/0,5 en volúmenes). Se obtienen 95 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9(R,S)-il-amina en forma de un merengue beige cuya característica es la siguiente :

25 Espectro de masas (LC/MS) : $m/z = 297$ (M+).

Etapa 6 : En un matraz de 50 mL se agitan bajo argón durante una noche a temperatura ambiente, 94 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9(R,S)-il-amina obtenida en la etapa anterior, 51 mg de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico, 61 mg de EDCI y 21 mg de HOBt en 10
30 mL de DMF. Después de evaporar el medio de reacción a sequedad en

vacío, se recoge el resto con 15 mL de agua destilada y se extrae 3 veces con 15 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reagrupadas se lavan con 10 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, 2 veces con 10 mL de agua destilada, 10 mL de disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar a sequedad en vacío, el resto se cromatografía en gel de sílice (40-63 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano-etanol (92,5 : 7,5). Se obtienen así 38 mg de 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9(R,S)-il-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-4-carboxílico en forma de cristales blancos cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión (Kofler) : 270°C

Espectro de masas (LC/SM) : m/z 441 (M⁺)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz - DMSO-d₆) δ en ppm : 6,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,91 (dd, J = 2,0 y 3,5 Hz, 1H) ; 7,00 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,21 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,28 a 7,39 (m, 2H); 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,62 (m, 3H); 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 11,9 (s ancho, 1H).

Ejemplos 20 y 21 : Enantiómero levógiro y enantiómero dextrógiro de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico

95 mg de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico, obtenido como en el ejemplo 13, se desdoblan mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución en una columna de 350 mm de longitud y 50 mm de diámetro rellena de sílice Chiralpak 50801 20 μm , eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y metanol (90/10 en volúmenes) con un caudal de 50 mL/mn, siguiendo la separación mediante detección UV a 254 nM.

Recuperando y concentrando bajo presión reducida la segunda fracción eluída (tiempo de retención 9,86 minutos), se obtienen 38,9 mg del

enantiómero levógiro de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico, en forma de un merengue blanco cuya característica es la siguiente :

$\alpha^D_{20} = -109,4 \pm 1,6^\circ \text{ (c = 0,47; DMSO)}$

5 Recuperando y concentrando bajo presión reducida la segunda fracción eluída (tiempo de retención 16,91 minutos), se obtienen 31,1 mg del enantiómero dextrógiro de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico, en forma de un merengue blanco cuya característica es la siguiente :

10 $\alpha^D_{20} = + 87,5 \pm 1,5^\circ \text{ (c = 0,41; DMSO)}$

Ejemplo 22 : composición farmacéutica:

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 1 0,2 g

Excipiente para un comprimido c.s.p..... 1 g

15 (detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo 23 : composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 16 0,2 g

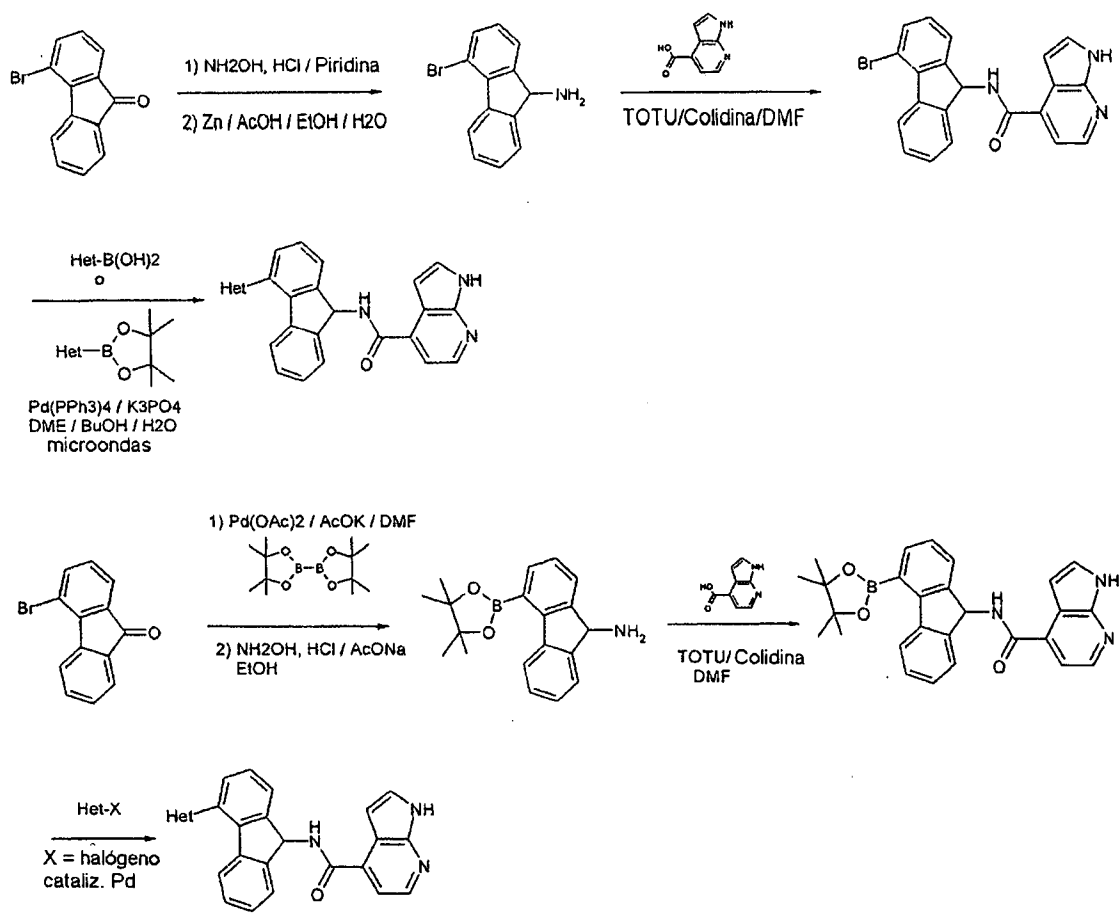
Excipiente para un comprimido c.s.p..... 1 g

20 (detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

La presente invención comprende igualmente todas las composiciones farmacéuticas preparadas con cualquier producto de fórmula (I) según la presente invención

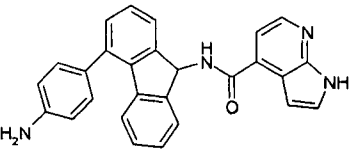
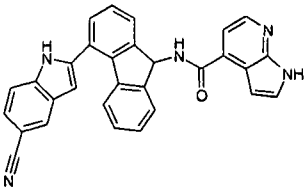
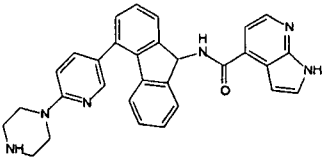
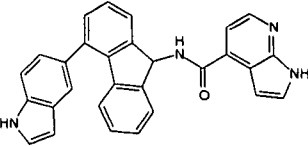
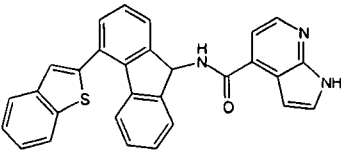
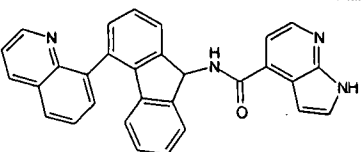
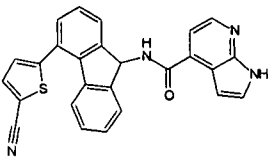
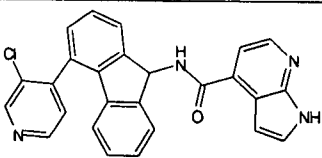
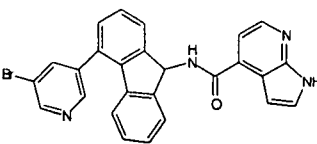
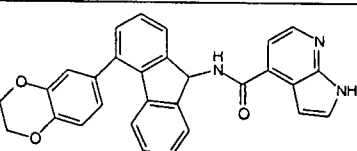
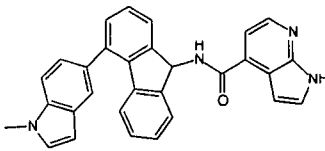
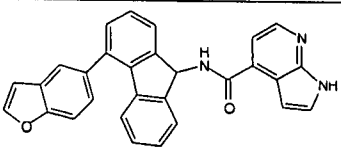
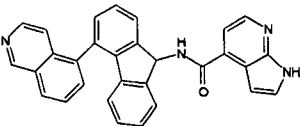
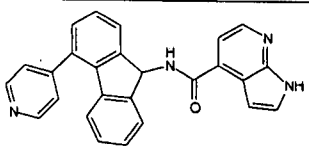
Ejemplos 24-01 a 24-106 :

25 Operando según los métodos generales descritos anteriormente. Y más específicamente según uno de los dos 2 esquemas a continuación,

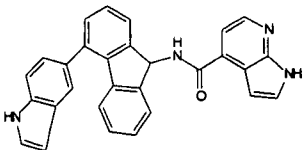
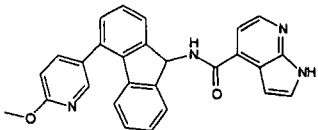
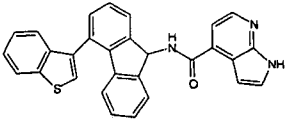
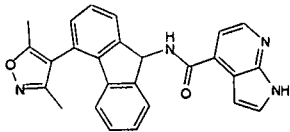
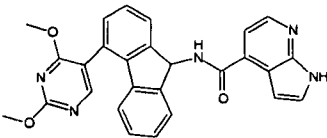
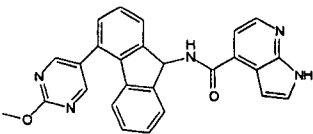
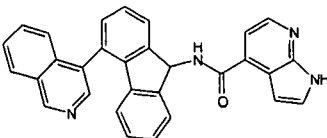
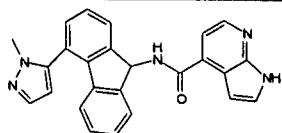
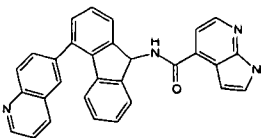
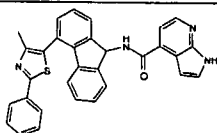
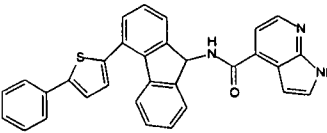
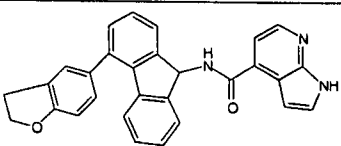
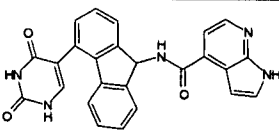
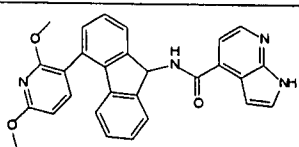
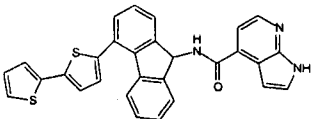
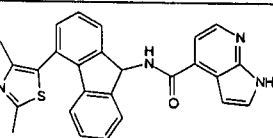
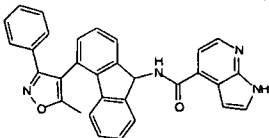
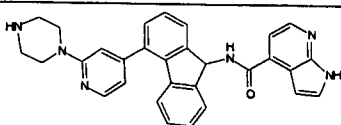


se obtienen (después de desprotección de los grupos protectores presentes, si es necesario) los compuestos de la tabla 1 a continuación que constituyen igualmente ejemplos de realización de la presente invención.

Tabla 1 : ejemplos 24-01 a 24-106

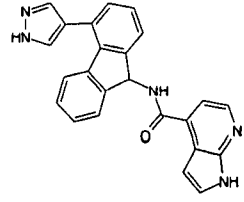
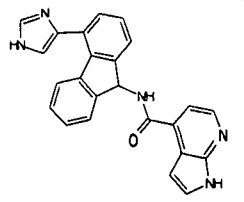
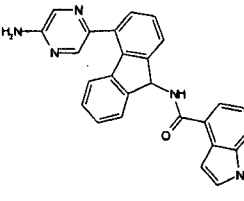
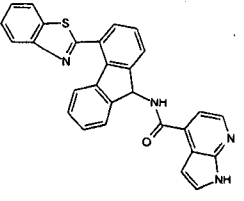
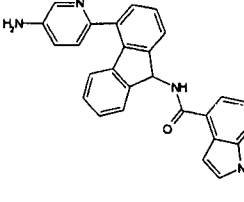
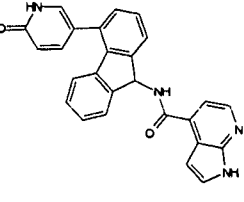
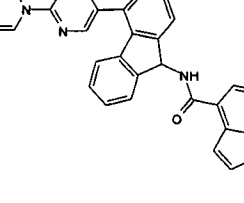
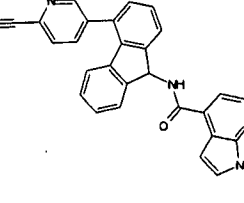
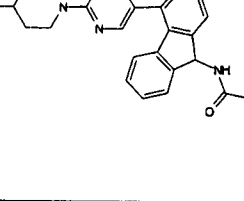
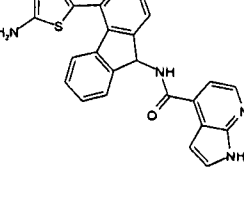
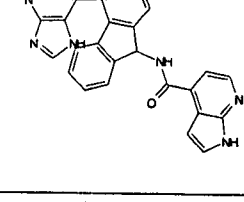
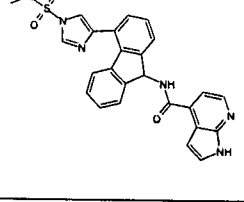
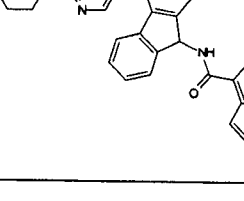
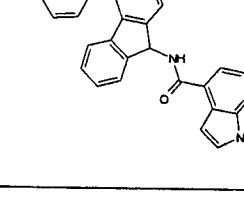
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
24-01		24-02	
24-03		24-04	
24-05		24-06	
24-07		24-08	
24-09		24-10	
24-11		24-12	
24-13		24-14	

119

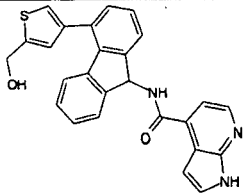
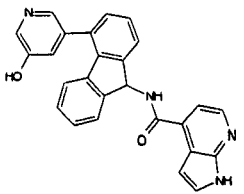
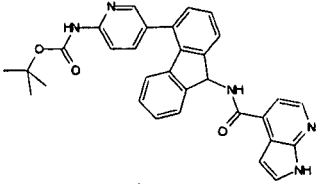
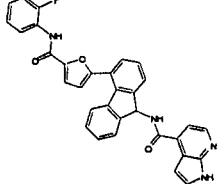
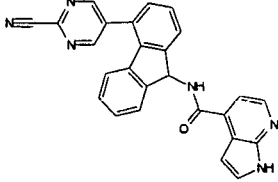
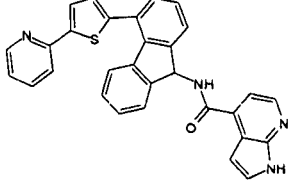
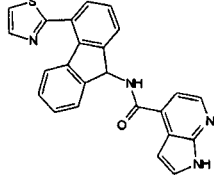
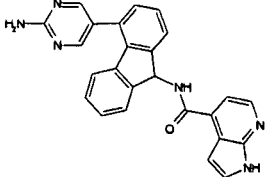
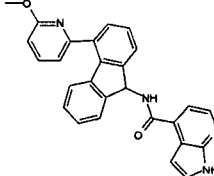
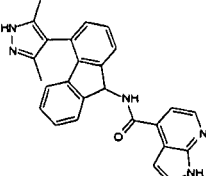
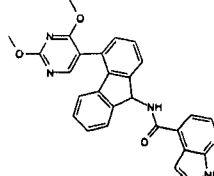
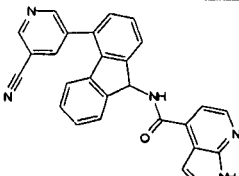
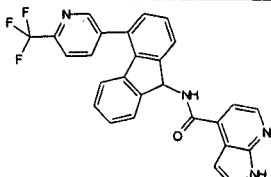
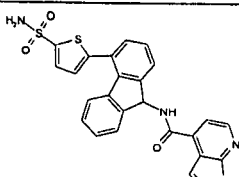
24-15		24-16	
24-17		24-18	
24-19		24-20	
24-21		24-22	
24-23		24-24	
24-25		24-26	
24-27		24-28	
24-29		24-30	
24-31		24-32	

200

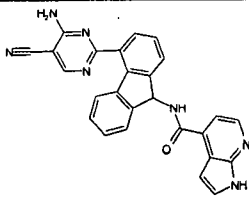
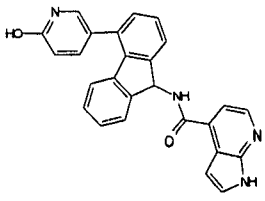
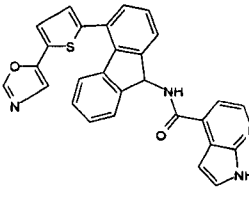
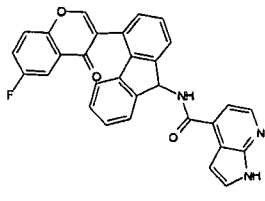
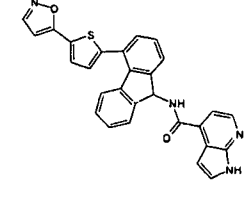
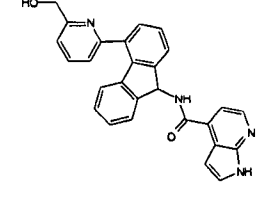
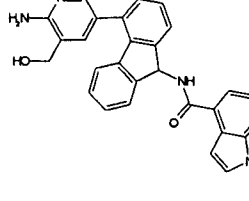
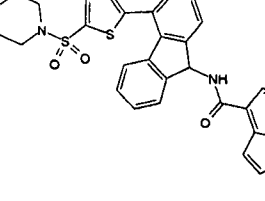
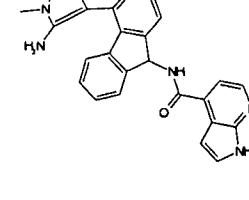
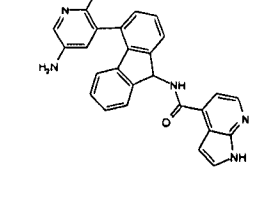
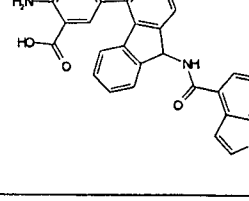
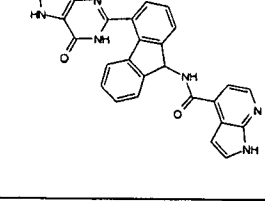
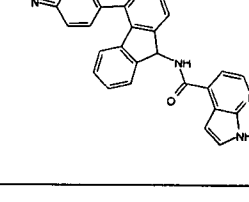
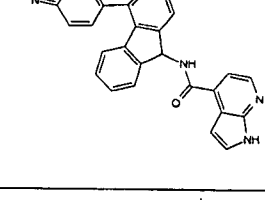
24-33		24-34	
24-35		24-36	
24-37		24-38	
24-39		24-40	
24-41		24-42	
24-43		24-44	
24-45		24-46	
24-47		24-48	

24-49		24-50	
24-51		24-52	
24-53		24-54	
24-55		24-56	
24-57		24-58	
24-59		24-60	
24-61		24-62	

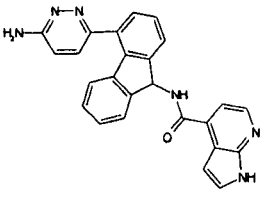
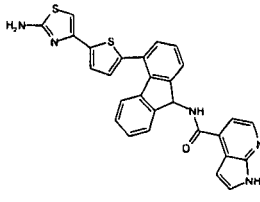
24-63		24-64	
24-65		24-66	
24-67		24-68	
24-69		24-70	
24-71		24-72	
24-73		24-74	
24-75		24-76	

24-77		24-78	
24-79		24-80	
24-81		24-82	
24-83		24-84	
24-85		24-86	
24-87		24-88	
24-89		24-90	

204

24-91		24-92	
24-93		24-94	
24-95		24-96	
24-97		24-98	
24-99		24-100	
24-101		24-102	
24-103		24-104	

205

24-105	 <chem>Nc1cc2nc3ccccc3c2cc1N(=O)c4c[nH]c5ccccc45</chem>	24-106	 <chem>Nc1cc2sc3ccccc3c2cc1N(=O)c4c[nH]c5ccccc45</chem>
--------	--	--------	--

Ensayos biológicos que permiten caracterizar biológicamente a los productos de la invención :

El fosfato inorgánico liberado durante la hidrólisis del ATP por la actividad ATPásica de Hsp82 se cuantifica por el método del verde Malaquita. En presencia de este reactivo, hay formación del complejo fosfato inorgánico-molibdato-verde de malaquita que absorbe a una longitud de onda de 620 nm.

Los productos a evaluar se incuban en un volumen de reacción de 30 μ l, en presencia de Hsp82 1 μ M y sustrato (ATP) 250 μ M en un tampón compuesto por Hepes-NaOH 50 mM (pH 7,5), DTT 1 mM, MgCl₂ 5 mM y KCl 50 mM a 37 °C durante 60 min. Paralelamente, se prepara en el mismo tampón una gama de fosfato inorgánico comprendida entre 1 y 40 μ M. La actividad ATPásica se revela a continuación por la adición de 60 μ l del reactivo biomol green (Tebu). Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente, se mide la absorbancia de los diferentes pocillos mediante un lector de microplacas a 620 nm. La concentración de fosfato inorgánico de cada muestra se calcula a partir de la curva de calibrado. La actividad ATPásica de Hsp82 se expresa en concentración de fosfato inorgánico producido en 60 min. El efecto de los distintos productos ensayados se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad ATPásica.

En el ensayo anterior, el compuesto A000187458 tiene una concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) igual a 2,5 μ M

La formación de ADP debida a la actividad ATPásica de Hsp82 se utilizó para poner a punto otro método de evaluación de la actividad enzimática de esta enzima por aplicación de un sistema de acoplamiento enzimático que hace intervenir a la piruvato quinasa (PK) y a la lactato deshidrogenasa (LDH). En este método espectrofotométrico de tipo cinético, la PK cataliza la formación de ATP y de piruvato a partir de fosfenol-piruvato (PEP) y del ADP producido por HSP82. El piruvato formado, sustrato de la LDH, se transforma luego en lactato en presencia de NADH. En este caso, la disminución de la

concentración de NADH, medida por la disminución de la absorbancia a la longitud de onda de 340 nm es proporcional a la concentración de ADP producido por HSP82.

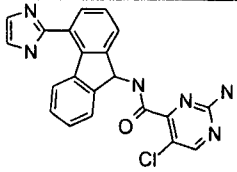
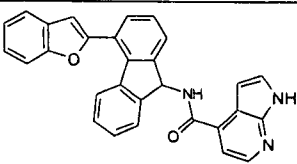
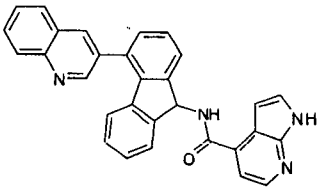
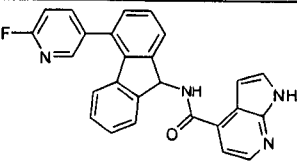
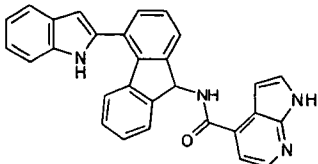
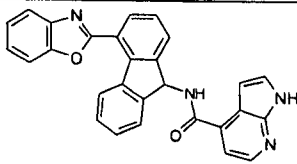
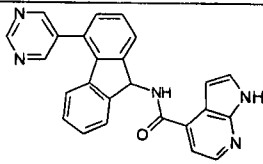
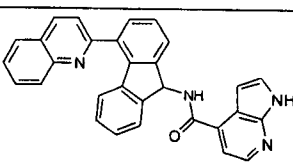
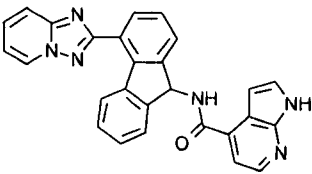
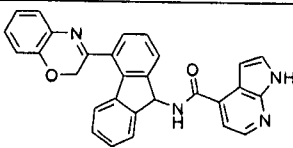
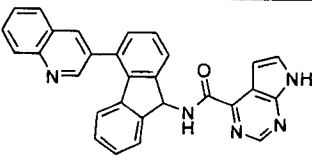
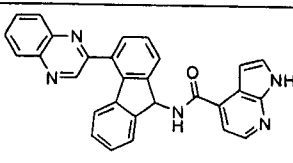
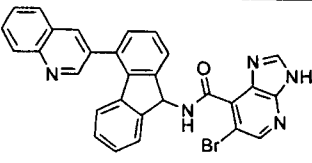
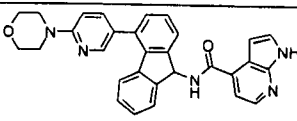
Los productos ensayados se incuban en un volumen de reacción de 100 μ l de tampón compuesto por Hepes-NaOH 100 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1mM, KCl 150 mM, NADH 0,3 mM, PEP 2,5 mM y ATP 250 μ M. Esta mezcla se preincuba a 37°C durante 30 min antes de la adición de 3,77 unidades de LDH y 3,77 unidades de PK. La reacción se inicia por la adición del producto a evaluar, en concentraciones variables, y de Hsp82, a la concentración 1 μ M. La medida de la actividad enzimática de Hsp82 se realiza entonces, en continuo, en un lector de microplaca, a 37°C, a la longitud de onda de 340nm. La velocidad inicial de la reacción se obtiene por la medida de la pendiente de la tangente en el origen de la curva registrada. La actividad enzimática se expresa en μ M de ADP formado por minuto. El efecto de los diversos productos ensayados se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad ATPásica según la siguiente codificación :

A : $CI_{50} < 1\mu M$

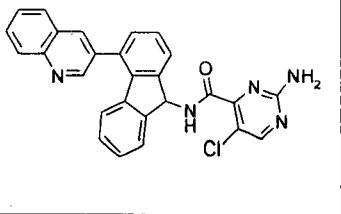
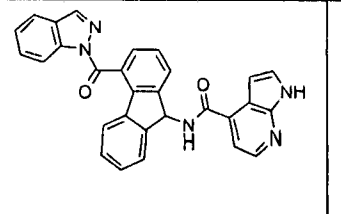
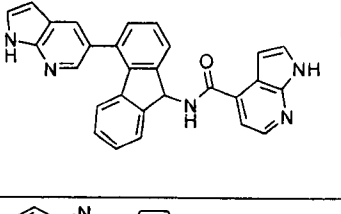
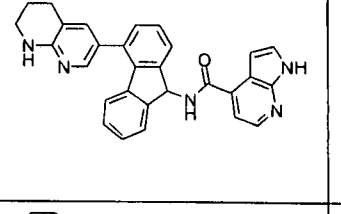
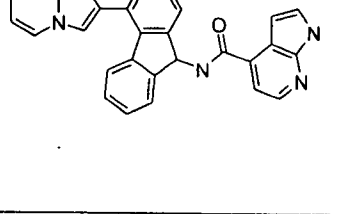
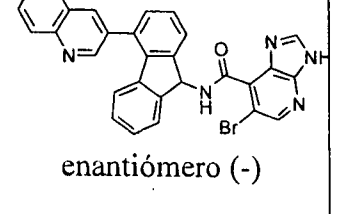
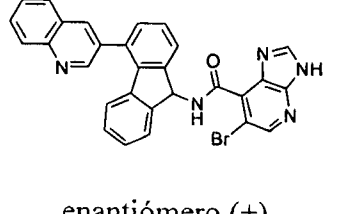
B : $1\mu M < CI_{50} < 10\mu M$

C : $10\mu M < CI_{50} < 100 \mu M$

Tabla de resultados

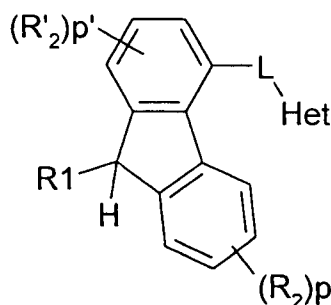
Ej	Estructura	Hsp82 ATPasa CI50 μ M	Ej	Estructura	Hsp82 ATPasa CI50 μ M
1		B	2		B
3		B	4		B
5		A	6		A
7		A	8		B
9		B	10		B
11		A	12		B
13		A	14		B

209

15		A	16		B
17		A	18		B
19		A	20	 enantiómero (-)	C
21	 enantiómero (+)	A			

REIVINDICACIONES

1) Productos de fórmula (I) :



(I)

5 en los que :

Het representa un heterociclo aromático o parcialmente insaturado – de tipo dihidro o tetrahidro – mono o bicíclico, de 5 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, elegidos entre N O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes tales como los descritos más

10 adelante,

R está en el grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxí, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)₂, NH-CO-alquilo, NH-SO₂-alquilo y heterocicloalquilo, estando

15 todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente,

R₁ se elige del grupo constituido por X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m-heterocicloalquilo, X-(CH₂)_m-arilo y X-(CH₂)_m-heteroarilo con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- ; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- ; A y B idénticos o diferentes representan independientemente un enlace sencillo, CH₂, CH-alquilo, CH-aralquilo, n = 1,2 y m = 0, 1,

20

R2 y R'2, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo, hidroxí, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio (metiltio), carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y NH-
 5 CO-alquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio sustituidos opcionalmente,

p y p' idénticos o diferentes representan respectivamente los números enteros 1 a 4 y 1 a 3 ;

L se elige entre enlace sencillo, CH2, C(O), O, S o NH,

10 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1
 15 en los que Het representa un heterociclo mono o bicíclico, de 5 a 10 eslabones que contiene de 1 a 3 heteroátomos, elegidos entre N O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes tales como se describen más adelante,

R está en el grupo constituido por H, halógeno, CF3, nitro, ciano, alquilo,
 20 hidroxí, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, metiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)2, NH-CO-alquilo, NH-SO2-alquilo y heterocicloalquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente ;

25 R1 representa NH-(CH2)2-O-CONH2 ; NH-(CH2)3-O-CONH2 ; NH-(CH2)3CONH2 ; NH-(CH2)4-CONH2 ; o

R1 representa el radical -X-(CH2)m-heteroarilo, con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O- ; -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH- ; -NH-CO-(CH2)2-SO2- o -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO- y m = 0, 1, estando estos
 30 radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales

idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, hidroxilo, los radicales alquilo que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, y los radicales NH_2 , NHalk y CONH_2 ;

R_2 y R'_2 , idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, los átomos de halógeno y el radical amino ;

p y p' idénticos o diferentes representan respectivamente los números enteros 1;

L representa un enlace sencillo y $\text{C}(\text{O})$,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en los que Het se elige entre los radicales imidazolilo, benzofuranilo, quinoleinilo, piridinilo, indolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, triazolopiridinilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahydro-1,8-naftiridinilo, imidazopiridinilo ; estando estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales ciano y morfolino;

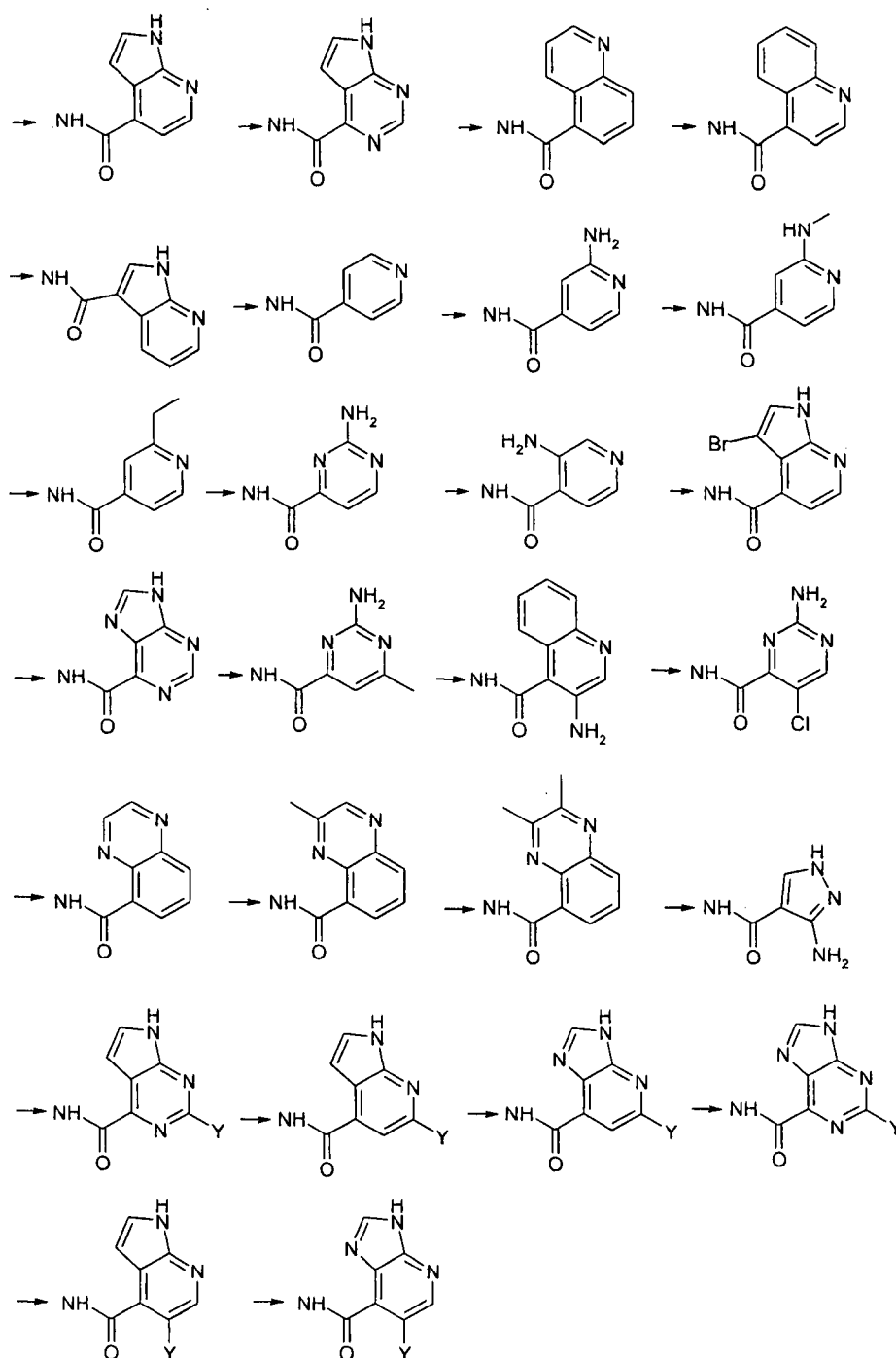
R_1 representa el radical $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -heteroarilo, con heteroarilo que se elige entre los radicales quinolilo, piridilo, purinas, quinoxalina, pirazol, pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]pirimidina, imidazo[4,5-b]piridina, estando estos radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales metilo, etilo, NH_2 , NHalk y NH-Me ,

R_2 y R'_2 , representan H,

L representa un enlace sencillo o $\text{C}(\text{O})$,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ib).

- 5 4) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en los que Het, R², R'², p, p' y L tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y R¹ se elige entre los radicales siguientes :



con Y que representa un átomo de halógeno o un radical metilo o etilo,
 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e
 isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como
 5 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 una cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuyos nombres son los siguientes :

- [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico
- 5 - [4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico.
 - [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - [4-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico.
- 10 - [4-(1H-indol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - [4-(benzoxazol-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 15 - [4-(pirimidin-5-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - [4-(quinolein-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - (4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-9H-fluoren-9(R,S)-il)-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 20 - [4-(1,4-benzoxazin-2H-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 7H-pirrolo[2,3-c]pirimidina-4-carboxílico
- 25 - [4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico

- [4-(2-morfolin-piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico
- 5 - [4-(indazol-1-carbonil)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- [4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido
- 10 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
- 4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboxílico
 - Enantiómero dextrógiro de [4-(quinolein-3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida del ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico
- 15 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.
- 6) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido
- 20 en las reivindicaciones 1 a 5, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).
- 25 7) Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 5, así como sus profármacos, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los

277

ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

8) Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo, al menos uno de los medicamentos tales como se han definido en cualquiera
5 de las reivindicaciones 6 y 7.

9) Composiciones farmacéuticas tales como se han definido en las reivindicaciones anteriores que contienen además, principios activos de otros medicamentos de quimioterapia contra el cáncer.

10) Composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las
10 reivindicaciones anteriores caracterizadas porque se utilizan como medicamentos, en particular para la quimioterapia de cánceres.

11) Utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de
15 medicamentos destinados a inhibir la actividad de proteínas chaperonas y principalmente de Hsp90.

12) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de
20 un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína chaperona de tipo Hsp90.

13) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables
25 farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una enfermedad que pertenece

al grupo siguiente: enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral focal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis en placas y esclerosis lateral amiotrófica, malaria, filariosis de Brugia y de Bancroft, toxoplasmosis, micosis
5 resistentes a los tratamientos, hepatitis B, hepatitis C, virus del Herpes, dengue (o gripe tropical), atrofia muscular espinal y bulbar, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trombosis, retinopatías, psoriasis, degeneración muscular, enfermedades oncológicas, cánceres.

14) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una
10 cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres.

15) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer de tumores sólidos o
15 líquidos.

16) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior en la que la enfermedad que se va a tratar es un cáncer resistente a los agentes citotóxicos.

17) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una
20 cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar cánceres entre los cuales están los cánceres de pulmón, de mama y de ovario, glioblastomas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfoblásticas agudas, cánceres de próstata, de
25 páncreas y de colon, melanomas metastásicos, tumores de tiroides y carcinomas renales.

- 18) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a la quimioterapia de cánceres.
- 5 19) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres utilizados solos o en asociación.
- 10 20) Utilización de productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o de sales aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos destinados a utilizarse solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o alternativamente en asociación con otros
15 agentes terapéuticos.
- 21) Utilización de productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior en la que los agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.
- 22) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de
20 las reivindicaciones anteriores como inhibidores de HSP90, 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), así como
25 sus profármacos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D401/12 A61K31/437	C07D403/12 A61K31/506	C07D471/04 A61P25/16	C07D487/04 A61P25/28	C07D519/00 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				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2005/028434 A (CONFORMA THERAPEUTICS CORP [US]; KASIBHATLA SRINIVAS R [US]; BOEHM MAR) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application page 4, paragraph 1 claim 1			1,6, 11-20
A	JANIN Y L: "Heat Shock Protein 90 Inhibitors. A Text Book Example of Medicinal Chemistry?" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 24, 8 November 2005 (2005-11-08), pages 7503-7512, XP002373723 ISSN: 0022-2623 the whole document			1,6, 11-20
-/--				
☒ 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. *Z* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 1 avril 2008			Date of mailing of the international search report 09/04/2008	
Name and mailing address of the ISA/ 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			Authorized officer Fanni; Stefano	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2006/123061 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; MAILLIET PATRICK [FR]; BERTIN LUC [FR]; GUYON) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document -----	1,6, 11-20

222

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

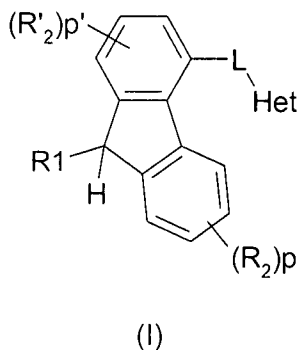
PCT/FR2007/001703

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028434 A		31-03-2005	AU 2004274507 A1	31-03-2005
			BR PI0414533 A	07-11-2006
			CA 2539548 A1	31-03-2005
			EP 1670802 A2	21-06-2006
			JP 2007505933 T	15-03-2007
			KR 20060070572 A	23-06-2006
WO 2006123061 A		23-11-2006	AR 054125 A1	06-06-2007
			AU 2006248825 A1	23-11-2006
			CA 2608378 A1	23-11-2006
			EP 1888579 A2	20-02-2008
			FR 2885904 A1	24-11-2006
			UY 29549 A1	29-12-2006

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 401/012	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		0609331		24/10/2006	FR
				(72) Inventor(es) FABIENNE THOMPSON Y OTROS	
				(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 24/05/2009				(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 02/05/2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 17/10/2007				N° publicación: WO 2008/049994 A1
	No. de solicitud PCT/FR2007/001703				
(54) Titulo: NUEVOS DERIVADOS DEL FLUORENO, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA CHAPERONA HSP90					

Reivindicación(es):

1) Productos de fórmula (I) :



en los que :

Het representa un heterociclo aromático o parcialmente insaturado – de tipo dihidro o tetrahidro – mono o bicíclico, de 5 a 11 eslabones, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, elegidos entre N O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes tales como los descritos más adelante,

R está en el grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)₂, NH-CO-alquilo, NH-SO₂-alquilo y heterocicloalquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente,

R1 se elige del grupo constituido por X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m-heterocicloalquilo, X-(CH₂)_m-arilo y X-(CH₂)_m-heteroarilo con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O-; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH-; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂-; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO-; A y B idénticos o diferentes representan independientemente un enlace sencillo, CH₂, CH-alquilo, CH-aralquilo, n = 1, 2 y m = 0, 1,

R₂ y R'₂, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio (metiltio), carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y NH-CO-alquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio sustituidos opcionalmente,

p y p' idénticos o diferentes representan respectivamente los números enteros 1 a 4 y 1 a 3 ;

L se elige entre enlace sencillo, CH₂, C(O), O, S o NH, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2) Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en los que Het representa un heterociclo mono o bicíclico, de 5 a 10 eslabones que contiene de 1 a 3 heteroátomos, elegidos entre N O o S, sustituido opcionalmente con uno o varios radicales R idénticos o diferentes tales como se describen más adelante,

R está en el grupo constituido por H, halógeno, CF₃, nitro, ciano, alquilo, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, metiltio, carboxi libre o esterificado por un radical alquilo, carboxamida, CO-NH(alquilo) y CON(alquilo)₂, NH-CO-alquilo, NH-SO₂-alquilo y heterocicloalquilo, estando todos los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente ;

R1 representa NH-(CH₂)₂-O-CONH₂ ; NH-(CH₂)₃-O-CONH₂ ; NH-(CH₂)₃CONH₂ ; NH-(CH₂)₄-CONH₂ ; o

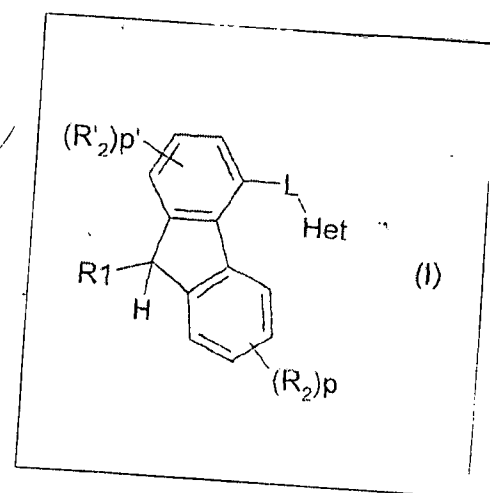
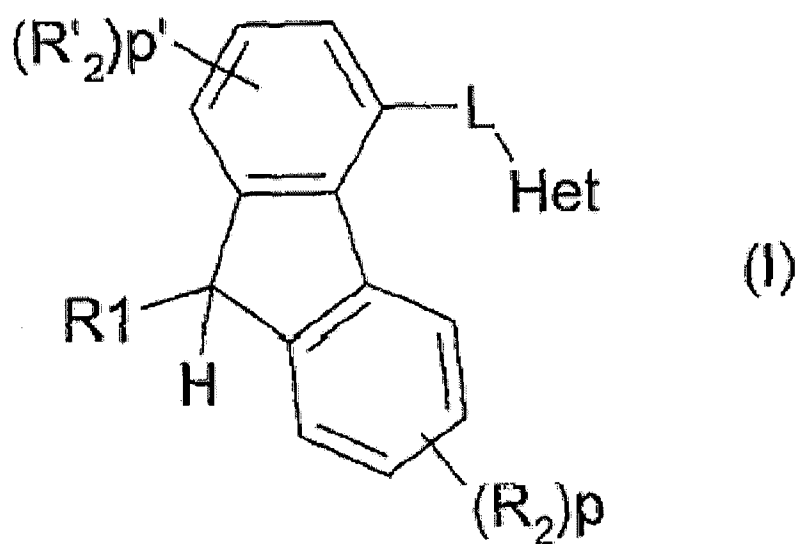
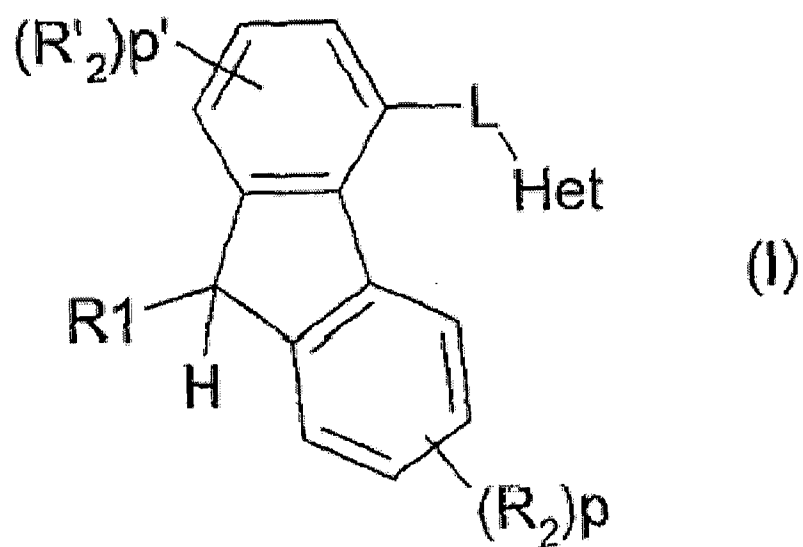
R1 representa el radical -X-(CH₂)_m-heteroarilo, con X que representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O- ; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH- ; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- o -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- y m = 0, 1, estando estos radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, hidroxilo, los radicales alquilo que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, y los radicales NH₂, NHalk y CONH₂ ;

R₂ y R'₂, idénticos o diferentes, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, los átomos de halógeno y el radical amino ;

p y p' idénticos o diferentes representan respectivamente los números enteros 1 ;

L representa un enlace sencillo y C(O),

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e 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).



225

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,651
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041714- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:16:33 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SUN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qlo 14775-891-093-9

226

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,122
FECHA : MARZO 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041714- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:16:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASL NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10528394	25/03/2009	40,096,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO D	167,000.00
TOTAL :			\$ 167,000.00

SON: CIENTO SESENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

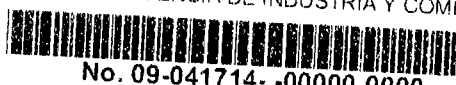
Odo 14775-841-093-9

227

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041714- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:16:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios: 227

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 26,817
FECHA : ABRIL 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432126	06/04/2009	13,980,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD Y 21 CERTIFICACIONES	12,000.00
TOTAL :			5 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-891-093-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041714- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:16:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTILYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 227



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

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 41714
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/001703
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6757

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 Única 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 12 JUN. 2009
adpa11