

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :

2 933 409

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

08 03752

⑤① Int Cl⁸ : **C 07 D 487/04** (2006.01), C 07 D 209/04, 209/08, 209/10, 209/42, A 61 K 31/407, A 61 P 35/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 03.07.08.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.01.10 Bulletin 10/01.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS Etablissement
public à caractère industriel et commercial — FR.

⑦② Inventeur(s) : ANIZON FABRICE, MOREAU
PASCALE, PRUDHOMME MICHELLE, COHEN
PHILIP, ABOAB BETTINA, AKUE GEDU RUFINE et
ROSSIGNOL EMILIE.

⑦③ Titulaire(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHER-
CHE SCIENTIFIQUE - CNRS Etablissement public à
caractère industriel et commercial.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET ORES.

⑤④ NOUVEAUX PYRROLO 2,3-a CARBAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DES KINASES
PIM.

⑤⑦ L'invention concerne des dérivés de pyrrolo [2,3-a]
carbazole, leur procédé de préparation et leur utilisation.
L'invention trouve application dans le domaine pharmaceu-
tique, en particulier.

FR 2 933 409 - A1



L'invention concerne des dérivés de pyrrolo[2,3-*a*]carbazole, leur procédé de préparation et leur utilisation.

Les inhibiteurs des kinases PIM sont particulièrement recherchés en raison de leur action dans les domaines cardiovasculaires, sur le diabète de type 2, leur activité antiproliférative et leur potentiel d'inhibition de la résistance à certains médicaments de chimiothérapie.

Les kinases PIM, c'est-à-dire les kinases PIM-1, PIM-2 et PIM-3, sont des proto-oncogènes impliqués, en particulier dans le processus de cancérisation.

Elles constituent une famille d'enzymes qui joue un rôle important dans la régulation de nombreux processus, en particulier la survie des cellules, la prolifération et la régulation de la transcription.

Ces enzymes sont surexprimés dans différents types de cancers, en particulier les leucémies, les lymphomes et les cancers de la prostate.

Ces enzymes interviennent également dans les processus de résistance aux agents de chimiothérapie comme la rapamycine et les inhibiteurs de récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase.

Ce sont des cibles de choix pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques, comme l'illustre l'article de Giles et al., "A PIM kinase inhibitor, please", *Blood*, 2005, 105, 4158-4159.

Il n'existe que très peu d'inhibiteurs spécifiques des kinases PIM. Par inhibiteur spécifique des kinases PIM, on entend un composé qui inhibe fortement les seules kinases PIM, et peu ou pas la plupart des autres kinases.

Il y a quelques 500 kinases encodées par le génome humain, de sorte que le problème de la sélectivité est critique.

En général, un composé est dit spécifique de l'inhibition d'un type particulier de kinases lorsqu'il inhibe ce type de kinase alors qu'il a été testé sur au moins 30 autres kinases.

De nombreuses publications décrivent des composés inhibiteurs des kinases dont les kinases PIM mais ces inhibiteurs ne sont pas sélectifs.

Les seules familles de composés décrits comme étant sélectifs des kinases PIM sont les suivantes :

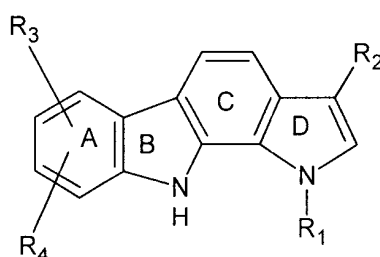
- les imidazo [1,2-*b*]pyridazines décrites par Pogacic et al., dans *Cancer Research* 2007, 67, 6916-6924,

- la quercétagétine décrite par Holder et al., dans *Molecular Cancer Therapeutics* 2007, 6, 163-172, et

- les complexes de ruthénium décrits par Debreczeni et al., dans *Angewandte Chemie, Int. Ed.*, 2006, 45, 1580-1585.

5 L'invention repose sur la découverte que certains composés pyrrolo[2,3-*a*]carbazole sont des inhibiteurs sélectifs d'au moins une des kinases PIM, et que cette sélectivité s'exerce parmi un panel de 67 kinases testées.

Ainsi, l'invention propose l'utilisation d'au moins un composé de formule I suivante:



Formule I

dans laquelle

- R₁ est H ou un groupe sulfophényle,
 - R₂, R₃ et R₄ sont identiques ou différents et représentent
- 15 indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, cycloalcoxy en C₅ à C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétérocycloalcoxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, -SH, alkylthio en C₁
- 20 à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, aryle en C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, aryloxy en C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, -NR_aR_b, -NR_aC(O)-T₁, -C(N-OH)-T₃, -C(O)-T₁, -C(O)-C(O)-T₃, -C(O)-NR_a-T₁, -NR_a-C(O)-T₁, O-C(O)-T₁, -C(O)-O-T₁, -O-T₂-NR_aR_b, -O-T₂-OR_a, -O-T₂-CO₂R_a, -NR_a-T₂-NR_aR_b, -NR_a-T₂-OR_a, -NR_a-T₂-CO₂R_a ou -S(O)_t-R_a, -S(O)_t-OR_a, -S(O)_t-NR_aR_b, -P(O)_t-R_a, -P(O)_t-OR_a, alkyle en
- 25 C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, alcényle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, alcynyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou
- 30 plusieurs groupes R₅, hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅,

- R_5 représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$, nitrile, nitro, $-NR_aC(O)-T_1$, alcoxy en C_1 à C_6 , oxo, $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$, $-P(O)_t-OR_a$,

- R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , où $R_a + R_b$ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 ,

- T_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$,

- T_2 représente une chaîne alkylidène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,

- T_3 représente un groupement choisi parmi $-halogène$, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$ dans lesquels R_a et R_b sont tels que définis précédemment,

- t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,

- A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles, ou un des sels, isomères optiques, mélanges racémiques de ces composés, en tant qu'inhibiteur de l'activité d'au moins une des kinases PIM-1, PIM-2 et PIM-3.

De préférence, le au moins un composé utilisé a la formule I dans laquelle:

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
 - R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$, NO_2 , Br, avec $n = 1$ ou 2 et $R_c = OCH_3$, OC_2H_5 , $N(C_2H_5)_2$,

- R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi H, un atome d'halogène, un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comprenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi O et N, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, méthoxy, nitro, nitrile,

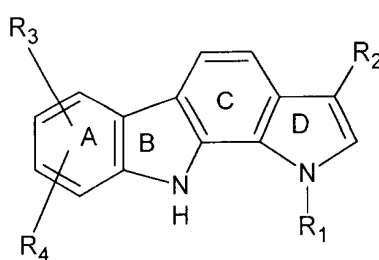
carboxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, SO_2R_d , aryle en C_6 éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un groupe $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, phényle, méthoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, carboxy ou par 1 ou 2 atome de fluor, avec R_d choisi parmi un groupe OH, CH_3 ou NH_2 .

5 Plus préférablement, le au moins un composé utilisé a la formule I dans laquelle :

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{=O})\text{-CF}_3$, $(\text{C}=\text{O})_2\text{R}_c$, $(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$, $\text{C}(\text{NOH})\text{-(C=O)N}(\text{Et})_2$,
 10 NO_2 , ou Br, avec $n = 1$ ou 2 et R_c représente un groupe OCH_3 , OC_2H_5 , ou $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
- R_3 est H, et
- R_4 est H ou un atome de brome en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-acétylphényle en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-biphényle en position 7 du cycle A, ou un groupe 3-méthoxyphényle en position 7 du cycle A.

Le plus préférablement, le au moins un composé de formule I est choisi parmi le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole, le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carbaldéhyde et le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carboxamide.

L'invention propose également un procédé de synthèse des composés de formule I suivante :



25

Formule I

dans laquelle

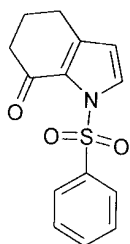
- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 , R_3 et R_4 sont identiques ou différents et représentent
 30 indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , cycloalcoxy en C_5 à C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalcoxy à 5 ou 6

- chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , -SH, alkylthio en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryle en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryloxy en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)-T_1$, $-C(N-OH)-T_3$, $-C(O)-T_1$, $-C(O)-C(O)-T_3$, $-C(O)-NR_a-T_1$, $-NR_a-C(O)-T_1$, $O-C(O)-T_1$, $-C(O)-O-T_1$, $-O-T_2-NR_aR_b$, $-O-T_2-OR_a$, $-O-T_2-CO_2R_a$, $-NR_a-T_2-NR_aR_b$, $-NR_a-T_2-OR_a$, $-NR_a-T_2-CO_2R_a$ ou $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$, $-P(O)_t-OR_a$, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcényle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcynyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 ,
- 15 - R_5 représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$, nitrile, nitro, $-NR_aC(O)-T_1$, alcoxy en C_1 à C_6 , oxo, $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$, $-P(O)_t-OR_a$,
- 20 - R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , où $R_a + R_b$ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou
- 25 bicyclique, saturé, ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 ,
- 30 - T_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$,
- T_2 représente une chaîne alkylidène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,
- T_3 représente un groupement choisi parmi -halogène, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$ dans lesquels R_a et R_b sont tels
- 35 que définis précédemment,
- t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,

- A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles,

caractérisé en ce qu'il comprend une réaction d'indolisation de Fischer du composé 1-benzènesulfonyl-1,4,5,6-tétrahydro-7H-indol-7-one de

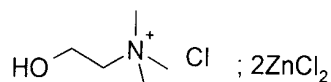
5 formule II suivante :



Formule II

et de la phénylhydrazine ou de phénylhydrazine substituée sur le phényle par un ou plusieurs groupes R_5 , en présence d'un liquide ionique qui est le chlorure de

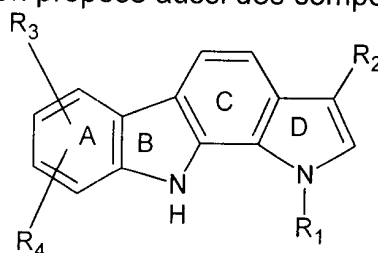
10 zinc-choline 2:1 de formule III suivante :



Formule III

15

L'invention propose aussi des composés de formule I suivante:



dans laquelle :

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
 - R_2 , R_3 et R_4 sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , cycloalcoxy en C_5 à C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalcoxy à 5 ou 6
- 25 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , -SH, alkylthio en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryle en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryloxy en C_6 substitué

- ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)-T_1$, $-C(N-OH)-T_3$, $-C(O)-T_1$, $-C(O)-C(O)-T_3$, $-C(O)-NR_a-T_1$, $-NR_a-C(O)-T_1$, $O-C(O)-T_1$, $-C(O)-O-T_1$, $O-T_2-NR_aR_b$, $-O-T_2-OR_a$, $-O-T_2-CO_2R_a$, $-NR_a-T_2-NR_aR_b$, $-NR_a-T_2-OR_a$, $-NR_a-T_2-CO_2R_a$ ou $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$, $-P(O)_t-OR_a$, alkyle en
- 5 C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcényle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcynyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par
- 10 un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 ,
- R_5 représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$, nitrile, nitro, $-NR_aC(O)-$
 - 15 T_1 , alcoxy en C_1 à C_6 , oxo, $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$, $-P(O)_t-OR_a$,
 - R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou
 - 20 ramifié, aryle en C_6 , où $R_a + R_b$ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 ,
 - 25 - T_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$,
 - T_2 représente une chaîne alkylidène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,
 - 30 - T_3 représente un groupement choisi parmi $-halogène$, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$ dans lesquels R_a et R_b sont tels que définis précédemment,
 - t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,
 - A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de
 - 35 formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles,
 - à la condition que :
 - R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne soient pas tous H en même temps,

- lorsque R_1 est un groupe sulfophényle, alors R_2 , R_3 et R_4 ne sont pas tous H en même temps, et

- lorsque R_2 est un groupe carboxamide ou formyle, alors R_1 , R_3 et R_4 ne sont pas tous H en même temps.

5 De préférence, ces composés ont la formule I dans laquelle :

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,

- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$, NO_2 , Br avec $n = 1$ ou 2 et $R_c = OCH_3$, OC_2H_5 , $N(C_2H_5)_2$,

10 - R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi H, un atome d'halogène, un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comprenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi O et N, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, méthoxy, nitro, nitrile, carboxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, SO_2R_d , aryle en C_6 éventuellement
15 substitué par un groupe choisi parmi un groupe $(C=O)CH_3$, phényle, méthoxy trifluorométhoxy, trifluorométhyle, carboxy ou par 1 ou 2 atome de fluor, avec R_d choisi parmi un groupe OH, CH_3 ou NH_2 .

Plus préférablement, ces composés ont la formule I dans laquelle :

20 - R_1 est H ou un groupe sulfophényle,

- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$, NO_2 , ou Br, avec $n = 1$ ou 2 et R_c représente un groupe OCH_3 , OC_2H_5 , ou $N(C_2H_5)_2$,

25 - R_3 est H, et

- R_4 est H ou un atome de brome en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-acétylphényle en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-biphényle en position 7 du cycle A, ou un groupe 3-méthoxyphényle en position 7 du cycle A.

30 Encore plus préférablement, les composés de formule I sont choisis parmi :

- le (1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)méthanol,

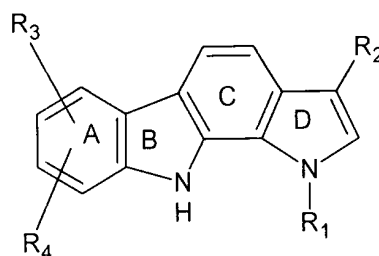
- le 1-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone,

35 - le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2-oxoacétate de méthyle,

- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-2-oxoacétate d'éthyle,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)éthanol,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyl-2-oxoacétamide,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyléthanamine,
- le 1-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-2-diéthylaminoéthanol,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyl-2-hydroxyiminoéthanamide,
- le 1-benzènesulfonyl-7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole,
- le 7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole,
- le 7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole-3-carbaldéhyde,
- le 7-(4-acétylphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole,
- le 7-(3-méthoxyphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole,
- le 7-(4-biphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole.

L'invention sera mieux comprise et d'autres avantages et caractéristiques de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description explicative qui suit.

L'invention repose sur la découverte que les composés ayant la formule I suivante :



Formule I

dans laquelle

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 , R_3 et R_4 sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , cycloalcoxy en C_5 à C_6

- substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalcoxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , -SH, alkylthio en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryle en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryloxy en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , - NR_aR_b , - $NR_aC(O)-T_1$, - $C(N-OH)-T_3$, - $C(O)-T_1$, - $C(O)-C(O)-T_3$, - $C(O)-NR_a-T_1$, - $NR_a-C(O)-T_1$, - $O-C(O)-T_1$, - $C(O)-O-T_1$, - $O-T_2-NR_aR_b$, - $O-T_2-OR_a$, - $O-T_2-CO_2R_a$, - $NR_a-T_2-NR_aR_b$, - $NR_a-T_2-OR_a$, - $NR_a-T_2-CO_2R_a$ ou - $S(O)_t-R_a$, - $S(O)_t-OR_a$, - $S(O)_t-NR_aR_b$, - $P(O)_t-R_a$, - $P(O)_t-OR_a$, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcényle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcynyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 ,
- R_5 représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, - OR_a , - NR_aR_b , - CO_2R_a , - $C(O)R_a$ et - $C(O)NR_aR_b$, nitrile, nitro, - $NR_aC(O)-T_1$, alcoxy en C_1 à C_6 , oxo, - $S(O)_t-R_a$, - $S(O)_t-OR_a$, - $S(O)_t-NR_aR_b$, - $P(O)_t-R_a$, - $P(O)_t-OR_a$,
 - R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , où $R_a + R_b$ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 ,
 - T_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi - OR_a , - NR_aR_b , - CO_2R_a , - $C(O)R_a$ et - $C(O)NR_aR_b$,
 - T_2 représente une chaîne alkylidène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,
 - T_3 représente un groupement choisi parmi -halogène, - OR_a , - NR_aR_b , - CO_2R_a , - $C(O)R_a$ et - $C(O)NR_aR_b$ dans lesquels R_a et R_b sont tels que définis précédemment,
 - t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,

- A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles, sont des inhibiteurs sélectifs d'au moins une kinase PIM-1, PIM-2 et PIM-3 lorsque testés sur 67 kinases.

5 En raison de leurs propriétés d'inhibition sélective d'au moins une kinase PIM-1, PIM-2 ou PIM-3, ils présentent des propriétés particulièrement intéressantes dans le domaine anticancéreux. Ces composés peuvent être utilisés soit seuls soit en association thérapeutique, en particulier avec d'autres anticancéreux tels que, par exemple, le paclitaxel, le tamoxifène
10 et ses dérivés, le cis-platine et ses analogues, l'irinotécan et ses métabolites, les divers alkylants, l'étoposide, les alcaloïdes de Vinca, les anthracyclines, les nitrosourées, l'hormonothérapie et la radiothérapie.

Ces composés de formule I peuvent être utilisés en tant que tels ou sous la forme de leurs isomères optiques ou sous la forme de mélange
15 racémique de ces isomères optiques ou d'un des sels d'addition de ces composés de la formule I avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule I préférés, plus préférés, et les plus préférés utilisés en tant qu'inhibiteurs sélectifs d'au moins une kinase PIM-1,
20 PIM-2 et PIM-3 ont été définis ci-dessus.

Lorsque R_2 , R_3 et/ou R_4 est un groupe qui est lui-même substitué par un ou plusieurs groupes R_5 , de préférence il est substitué par un ou deux groupes R_5 .

Lorsque le groupe R_2 , R_3 ou R_4 est un groupe lui-même
25 substitué par deux groupes R_5 , alors les deux groupes R_5 sont de préférence identiques.

Certains composés de formule I ont déjà été décrits. Il s'agit des composés dans lesquels R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tous H en même temps, des composés dans lequel R_1 est un groupe sulfophényle et R_2 et R_3 et R_4 sont tous
30 H en même temps, et des composés dans lesquels R_2 est un groupe carboxamide ou un groupe formyle et R_1 , R_3 et R_4 sont tous H en même temps.

Cependant, ces composés n'ont jamais été décrits comme des inhibiteurs sélectifs d'au moins une kinase PIM-1, PIM-2 et PIM-3. Il n'a jamais non plus été signalé, avant l'invention, qu'ils pouvaient être de tels inhibiteurs et
35 encore moins avec une telle sélectivité.

En revanche, les composés de formule I dans lesquels R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ne sont pas tous H en même temps ou dans lesquels lorsque R_1 est un

groupe sulfophényle mais dans lesquels R_2 , R_3 et R_4 ne sont pas tous H en même temps, ou encore dans lesquels R_2 est un groupe carboxamide ou un groupe formyle mais dans lesquels R_1 , R_3 et R_4 ne sont pas tous H en même temps, n'ont jamais été décrits auparavant.

5 Ces composés sont donc un objet de l'invention.

De tels composés préférés, plus préférés et les plus préférés ont été définis auparavant.

10 L'invention propose également un procédé de fabrication des composés de formule I qui peut être utilisé en alternative au procédé classique de fabrication de ces composés pyrrolo[2,3-a]carbazole.

Ce procédé comprend une réaction d'indolisation de Fischer, de la 1-benzènesulfonyl-1,4,5,6-tétrahydro-7H-indol-7-one avec la phénylhydrazine ou une phénylhydrazine substituée sur le phényle par un ou plusieurs groupes R_5 , en présence d'un liquide ionique, le chlorure de zinc-choline 2:1.

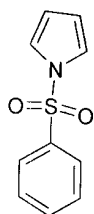
15 Afin de mieux faire comprendre l'invention, on va en décrire, à titre d'exemples purement illustratifs et non limitatifs, plusieurs modes de réalisation.

I) Exemples de synthèses

20 Les structures des composés décrits dans les exemples qui suivent ont été déterminées selon les techniques usuelles (spectrométrie infrarouge, spectrométrie de masse, spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, etc...). Dans les données de spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, l'abréviation "se" désigne un signal élargi.

Préparation A: synthèse du 1-benzènesulfonylpyrrole

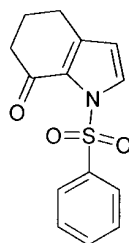
25



Le 1-benzènesulfonylpyrrole sert à préparer la 1-benzènesulfonyl-1,4,5,6-tétrahydro-7H-indol-7-one qui sera utilisée pour la synthèse des composés selon l'invention.

30 Ce produit est obtenu selon le procédé décrit par B.P. Smart et al., dans J. Med. Chem., 2006, 49, 2858-2860.

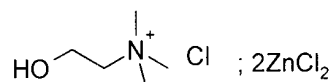
Préparation B : synthèse du 1-benzènesulfonyl-1,4,5,6-tétrahydro-7H-indol-7-one



Formule II

Ce produit est obtenu selon le procédé décrit par M. Kakushima et al., dans J. Org. Chem., 1983, 48, pages 3214-3219.

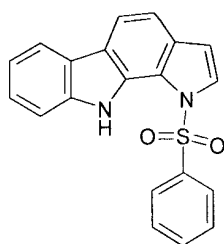
Préparation C : préparation du liquide ionique chlorure de zinc-choline 2:1



Formule III

Un mélange de chlorure de choline (10,0 g ; 71,6 mmol) et du chlorure de zinc (19,5 g ; 143 mmol) dans le toluène (200 mL) est porté à reflux dans un Dean-Stark sous agitation vigoureuse pendant 15 heures. Après refroidissement et décantation, le liquide ionique est obtenu sous la forme d'une huile jaune. Le liquide ionique, très hygroscopique, peut être utilisé directement, ou conservé sous argon dans l'éther anhydre.

EXEMPLE 1 : 1-benzènesulfonyl-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole



Méthode 1 :

Stade A : Une solution du composé de la préparation B (9,65 g ; 35,0 mmol) et de phénylhydrazine (6,92 mL ; 70,3 mmol) dans le nitrométhane (360 mL) est agitée pendant 3 heures à reflux.

Stade B : Du P₂O₅ (9,91 g ; 69,8 mmol) est ajouté à une solution d'hexaméthylidisiloxane (23,9 mL ; 112 mmol) dans le dichlorométhane (350 mL) puis le mélange est agité à reflux pendant 40 minutes. Le solvant est

éliminé par distillation et le liquide résiduel est chauffé à 180 °C pendant 5 minutes. L'huile obtenue (PPSE) est diluée dans le nitrométhane (180 mL) et la solution est transférée dans la préparation issue du stade précédent. Le mélange est chauffé sous agitation à reflux pendant 6 heures puis du DDQ (3,50 g ; 15,4 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures avant d'être filtré sur Célite puis concentré sous vide. Et₂O est ensuite ajouté au résidu et la solution est filtrée sur silice. Le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : cyclohexane/Et₂O 9:1). Après évaporation, le solide obtenu est lavé au méthanol (20 mL) puis avec Et₂O (2 × 50 mL) ce qui permet d'obtenir le composé voulu (4,40 g ; 12,7 mmol ; R = 36%) sous la forme d'un solide beige.

Méthode 2 :

Un mélange de phénylhydrazine (393 mg ; 3,63 mmol), du composé de la préparation B (500 mg ; 1,82 mmol) et du liquide ionique de la préparation C (5,25 g ; 12,7 mmol) est agité à 120 °C pendant 2 heures. L'huile brune obtenue est refroidie et une solution aqueuse d'HCl 0,5 M est ajoutée. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (3 × 50 mL). Les phases organiques assemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ et filtrées. La solution obtenue contient le produit d'indolisation, majoritaire, et le produit attendu, minoritaire.

Du DDQ (0,29 g ; 1,28 mmol ; la quantité nécessaire DDQ est déterminée à partir du spectre RMN ¹H du mélange intermédiaire) est ajouté à cette solution et le mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séché sur MgSO₄, filtré, puis concentré sur silice, avant purification par chromatographie sur gel de silice flash (pentane/acétate d'éthyle 95:5 puis 90:10) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (0,49 g ; 1,41 mmol ; R = 78%) sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 148 °C

IR (KBr) : 3430, 1630, 1610 cm⁻¹

35

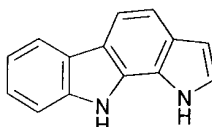
Spectre de masse haute résolution (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₁₅N₂O₂S (M+H)⁺ 347,0854 ; trouvée 347,0861

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 6,85 (1H, d, $J = 3,5$ Hz) ; 7,28–7,39 (4H, m) ; 7,44–7,52 (2H, m) ; 7,53 (1H, d, $J = 3,5$ Hz) ; 7,64 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 7,75–7,80 (2H, m) ; 8,01 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 8,12 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 10,12 (1H, se, NH)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 111,4 ; 112,6 ; 113,0 ; 117,1 ; 119,9 (2C) ; 125,5 ; 126,1 ; 126,7 (2C) ; 129,5 (2C) ; 133,9 (CH) ; 120,4 ; 121,9 ; 123,8 ; 127,0 ; 130,6 ; 137,9 ; 138,8 (C)

10

EXEMPLE 2 : 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole



Une solution aqueuse 5M de NaOH (125 mL) est ajoutée à une suspension du composé de l'exemple 1 (3,12 g ; 9,0 mmol) dans le méthanol (1,0 L). Le mélange est agité à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide jusqu'à la formation d'un précipité qui est récupéré par filtration. Le solide obtenu est lavé avec MeOH (10 mL) puis avec Et₂O (2 × 30 mL) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (1,71 g ; 8,3 mmol ; R= 92%) sous la forme d'un solide blanc-cassé.

20

Point de fusion : 295 °C

IR (KBr) : 3420, 3385, 1650, 1455, 1445, 1395, 1345, 1310 cm^{-1}

25

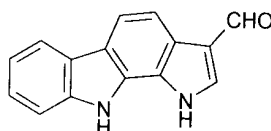
Spectre de masse haute résolution (ESI⁺) : calculée pour C₁₄H₁₁N₂ (M+H)⁺ 207,0922 ; trouvée 207,0925

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 6,61 (1H, dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz) ; 7,18 (1H, ddd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz) ; 7,33 (1H, ddd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz) ; 7,37 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,42 (1H, t, $J = 3,0$ Hz) ; 7,64 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 7,75 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 8,07 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 10,88 (1H, se, NH) ; 10,95 (1H, se, NH)

30

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 102,8 ; 111,2 ; 112,0 ; 112,1 ; 118,6 ; 119,0 ; 123,3 ; 123,6 (CH) ; 116,2 ; 121,8 ; 124,1 ; 126,2 ; 126,4 ; 138,1 (C)

5 **EXEMPLE 3 : 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carbaldéhyde**



Une solution de chlorure d'oxalyle (19,5 μL ; 0,223 mmol) et de DMF (18,9 μL ; 0,244 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (6 mL) est agité à 0 °C pendant 20 minutes. Une solution du composé de l'exemple 2 (43,6 mg ; 0,211 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (6 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à 0 °C pendant 20 minutes puis pendant 2,5 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé puis une solution aqueuse de NaOH m/v à 5% (12 mL) est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures puis de l'eau est ajoutée. Après extraction à l'AcOEt, la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (gradient d'élution de cyclohexane/AcOEt 7:3 à 5:5) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (32,4 mg ; 0,138 mmol ; R = 66%) sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion > 290°C

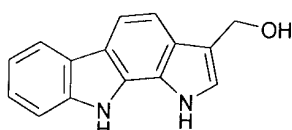
IR (KBr) : 3450–3150, 1630, 1615 cm^{-1}

Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 235,0871 ; trouvée 235,0882

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7,23 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,40 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,15 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 10,07 (1H, s) ; 11,10 (1H, se) ; 11,93 (1H, se)

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) : 111,5 ; 112,1 ; 115,0 ; 119,0 ; 119,5 ; 124,3 ; 136,7 (CH) ; 118,3 ; 119,5 ; 122,5 ; 122,8 ; 123,5 ; 126,0 ; 138,5 (C) ; 185,3 (C=O)

5 **EXEMPLE 4 : (1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)méthanol**



10 NaBH_4 (320 mg ; 8,46 mmol) est ajouté à une solution de composé de l'exemple 3 (147 mg ; 0,63 mmol) dans le méthanol (30 mL) et le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. De l'eau (10 mL) est ajoutée et le précipité est récupéré par filtration. Le solide obtenu est lavé au méthanol (5 mL) puis avec Et_2O (2 $\times$ 20 mL) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (100 mg ; 0,423 mmol, R = 67%) sous la forme d'un solide gris.

15

Point de fusion > 295 °C

IR (KBr) : 3375, 1648, 1456 cm^{-1}

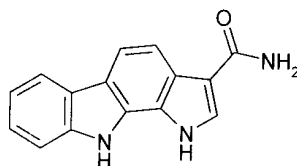
20 Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2$ (M-OH) $^+$ 219,0922 ; trouvée 219,0922

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 4,72 (2H, s) ; 4,54–4,96 (1H, se) ; 7,14 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,26–7,31 (2H, m) ; 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,03 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 10,48–11,46 (2H, 2 se)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 55,7 (CH_2) ; 110,9 ; 111,1 ; 111,5 ; 118,5 ; 119,0 ; 121,8 ; 123,3 (CH) ; 116,3 ; 117,7 ; 122,1 ; 124,1 ; 125,1 ; 126,4 ; 138,1 (C)

30

EXEMPLE 5 : 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carboxamide



5 Du chlorosulfonylisocyanate (26,7 μ L ; 0,307 mmol) est ajouté à 0°C à une solution du composé de l'exemple 2 (57,4 mg ; 0,278 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (10 mL). Le mélange est agité à 0 °C pendant 1,5 heure puis une solution aqueuse d'HCl 1N (5 mL) et du THF (2 mL) sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 36 heures puis de l'eau est
10 ajoutée. Après extraction à l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (THF) ce qui permet d'obtenir le produit attendu (13,8 mg ; 0,055 mmol ; R = 20%) sous la forme d'un
15 solide beige.

Point de fusion > 300 °C

IR (KBr) : 3430, 3370, 3335, 1650 cm⁻¹

20

Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour C₁₅H₁₂N₃O (M+H)⁺ 250,0980 ; trouvée 250,0966

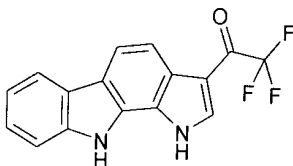
25

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) : 6,86 (1H, se) ; 7,20 (1H, t, *J* = 8,0 Hz) ; 7,36 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,46 (1H, se) ; 7,65 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,84 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,02 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,08 (1H, d, *J* = 3,0 Hz) ; 8,10 (1H, d, *J* = 8,0 Hz)

30

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 111,3 ; 112,8 ; 113,2 ; 118,7 ; 119,2 ; 123,7 ; 126,8 (CH) ; 112,1 ; 116,8 ; 112,1 ; 123,8 ; 124,8 ; 126,2 ; 138,3 (C) ; 166,7 (C=O)

EXEMPLE 6 : 1-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone



5 De l'anhydride trifluoroacétique (45 μ L ; 0,32 mmol) est ajouté à température ambiante à une solution de composé de l'exemple 2 (52 mg ; 0,25 mmol) dans le DMF (10 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis de la glace et de l'eau sont ajoutées. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (3×10 mL) puis les fractions organiques assemblées
10 sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (15 mL), séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est trituré avec Et_2O (20 mL) et le mélange est filtré ce qui permet d'obtenir le composé attendu (32 mg ; 0,106 mmol ; R = 42%) sous la forme d'un solide vert.

15 Point de fusion > 295 °C

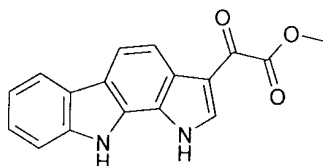
IR (KBr) : 3274, 1639 cm^{-1}

Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (M+H)⁺
20 303,0745 ; trouvée 303,0732

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7,22 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,40 (1H, ddd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz) ; 7,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 8,01 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 8,07 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 8,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 8,49–8,53 (1H, se) ; 11,03
25 (1H, s) ; 12,39–12,48 (1H, se)

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 111,7 ; 112,1 ; 116,3 ; 119,3 ; 119,7 ; 124,7 ; 135,8 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz) (CH) ; 110,1 ; 117,0 (q, $J_{\text{CF}} = 292$ Hz) ; 119,1 ; 122,3 ; 123,2 ; 124,1 ; 126,0 ; 138,6 (C) ; 174,0 (q, $J_{\text{CF}} = 34$ Hz, C=O)

EXEMPLE 7 : 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2-oxoacétate de méthyle



5 **Stade A :** du chlorure d'oxalyle (660 μ L ; 7,7 mmol) est ajouté à 0 °C et à une suspension de composé de l'exemple 2 (825 mg ; 4,00 mmol) dans l'Et₂O anhydre (40 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après filtration, le solide est lavé à l'Et₂O (2 $\times$ 40 mL) ce qui permet d'obtenir le chlorure d'acide intermédiaire (972 mg) sous la forme d'un
10 solide brun-rouge qui est utilisé sans autre purification.

Stade B : NEt₃ (138 μ L ; 0,99 mmol) est ajouté à une suspension du chlorure d'acide intermédiaire (243 mg) dans le méthanol (5 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après filtration,
15 le solide est lavé avec MeOH (5 mL) puis avec Et₂O (2 $\times$ 20 mL) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (176 mg ; 0,60 mmol ; R = 60% à partir du composé de l'exemple 2) sous la forme d'un solide orange foncé.

Point de fusion > 290 °C

20

IR (KBr) : 3461, 3306, 1735, 1590 cm⁻¹

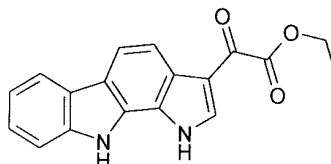
Spectre de masse haute résolution (ESI⁺) : calculée pour C₁₇H₁₂N₂NaO₃ (M+Na)⁺ 315,0746 ; trouvée 315,0754

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 3,92 (3H, s) ; 7,20 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,38 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,67 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,99 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,02 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,13 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 8,49 (1H, d, *J* = 3,5 Hz) ; 11,05 (1H, s, NH) ; 12,14–12,21 (1H, se)
30

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 52,5 (CH₃) ; 111,6 ; 112,3 ; 115,7 ; 119,1 ; 119,6 ; 124,5 ; 136,7 (CH) ; 113,7 ; 118,7 ; 122,4 ; 123,3 ; 123,8 ; 126,1 ; 138,5 (C) ; 164,1 ; 178,9 (C=O)

EXEMPLE 8 : 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2-oxoacétate d'éthyle



5 NEt_3 (275 μL ; 1,97 mmol) est ajouté à une suspension du composé préparé au stade A de l'exemple 7 (486 mg) dans l'éthanol (10 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après filtration, le solide est lavé avec EtOH (10 mL) puis avec Et₂O (2 $\times$ 20 mL) ce qui permet
10 d'obtenir le composé attendu (446 mg ; 1,46 mmol ; R = 73% à partir du composé de l'exemple 2) sous la forme d'un solide jaune-vert.

Point de fusion > 295 °C

IR (KBr) : 3292, 1725, 1602 cm^{-1}

15

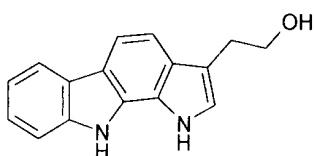
Spectre de masse haute résolution (ESI⁺) : calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 329,0902 ; trouvée 329,0907

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,37 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 4,39 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 7,20 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 7,38 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,67 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,98–8,03 (2H, m) ; 8,12 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 8,47 (1H, d, *J* = 3,0 Hz) ; 11,07 (1H, s) ; 12,09–12,20 (1H, se)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 14,0 (CH₃) ; 61,6 (CH₂) ; 111,6 ; 112,3 ; 115,7 ; 119,1 ; 119,6 ; 124,5 ; 136,6 (CH) ; 113,7 ; 118,7 ; 122,4 ; 123,3 ; 123,8 ; 126,1 ; 138,5 (C) ; 163,7 ; 179,4 (C=O)

25
30

EXEMPLE 9 : 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)éthanol



LiAlH₄ (2,00 mL ; 2,00 mmol ; 1M dans le THF) est ajouté à température ambiante à une suspension du composé de l'exemple 8 (153 mg ; 0,50 mmol) dans le dioxane (10 mL). Le THF est distillé puis le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée (5 mL) et le mélange est extrait avec AcOEt (3 × 10 mL). Les fractions organiques combinées sont lavées à l'eau (10 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu est trituré à l'Et₂O (20 mL) puis filtré ce qui permet d'obtenir le composé attendu (90 mg ; 0,36 mmol, R = 72%) sous la forme d'un solide gris-brun.

Point de fusion : 269–271 °C

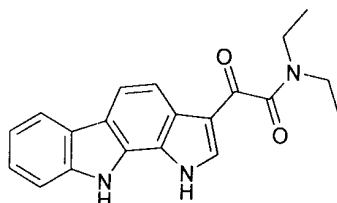
IR (KBr) : 3416, 3382, 3234, 1649, 1457 cm⁻¹

Spectre de masse haute résolution (ESI⁺) : calculée pour C₁₆H₁₅N₂O (M+H)⁺ 251,1184 ; trouvée 251,1177

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 2,92 (2H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 3,71 (2H, dt, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 5,5 Hz) ; 4,63 (1H, t, *J* = 5,5 Hz) ; 7,13 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,19 (1H, d, *J* = 2,0 Hz) ; 7,28 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,31 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 7,58 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,70 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,02 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 10,53–10,57 (1H, se) ; 10,86 (1H, s)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 29,1 ; 61,8 (CH₂) ; 110,4 ; 111,1 ; 111,3 ; 118,5 ; 119,0 ; 121,2 ; 123,2 (CH) ; 113,3 ; 116,2 ; 121,9 ; 124,1 ; 125,9 ; 126,5 ; 138,1 (C)

EXEMPLE 10 : 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyl-2-oxoacétamide



De la diéthylamine (305 μL ; 2,92 mmol) est ajoutée à une suspension du composé préparé au stade A de l'exemple 7 (486 mg) dans l'Et₂O anhydre (10 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4

heures. Après filtration, le solide est lavé avec MeOH (3 mL) puis avec Et₂O (2 × 20 mL) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (439 mg ; 1,32 mmol, R= 66% à partir du composé de l'exemple 2) sous la forme d'un solide gris pâle.

5 Point de fusion > 295 °C

IR (KBr) : 3450–3100, 1608, 1429 cm⁻¹

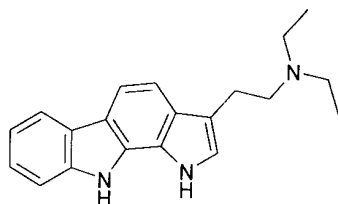
10 Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour C₂₀H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺
334,1556 ; trouvée 334,1543

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,10 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 1,22 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 3,28 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 3,47 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 7,20 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,37 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,5 Hz) ;
15 7,66 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,93 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 7,99 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,07 (1H, d, *J* = 3,0 Hz) ; 8,12 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 11,04 (1H, s, NH) ; 11,96–12,01 (1H, se, NH)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 12,7 ; 14,1 (CH₃) ; 38,1 ; 41,7 (CH₂) ; 111,4 ;
20 112,1 ; 115,3 ; 119,0 ; 119,5 ; 124,4 ; 134,9 (CH) ; 114,3 ; 118,3 ; 122,7 ; 123,2 ; 123,4 ; 126,1 ; 138,4 (C) ; 167,2 ; 187,0 (C=O)

EXEMPLE 11 : 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyléthamine

25



LiAlH₄ (2,00 mL ; 2,00 mmol ; 1 M dans le THF) est ajouté sous argon à température ambiante à une suspension du composé de l'exemple 10 (120 mg ; 0,360 mmol) dans le dioxane (10 mL). Le THF est distillé puis le
30 mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, une goutte d'eau est ajoutée et le mélange est filtré. Le filtrat est concentré puis le résidu est trituré avec Et₂O (20 mL). Après filtration, le solide est lavé avec Et₂O (20 mL) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (27 mg ; 0,088 mol ; R = 25%) sous la forme d'un solide gris.

Point de fusion : 224–226 °C

IR (KBr) : 3388, 1649, 1560, 1450 cm⁻¹

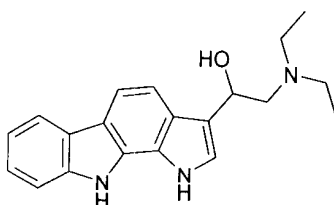
5

Spectre de masse haute résolution (ESI⁺) : calculée pour C₂₀H₂₄N₃ (M+H)⁺ 306,1970 ; trouvée 306,1960

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,02 (6H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 2,59 (4H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 2,71–2,76 (2H, m) ; 2,83–2,89 (2H, m) ; 7,13 (1H, ddd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 7,0 Hz, *J*₃ = 1,0 Hz) ; 7,18–7,20 (1H, m) ; 7,26–7,31 (2H, m) ; 7,58 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,70 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,02 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 10,52–10,56 (1H, se) ; 10,86 (1H, s)

15 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) : 12,0 (CH₃) ; 22,8 ; 46,3 (2C) ; 53,4 (CH₂) ; 110,2 ; 111,1 ; 111,3 ; 118,5 ; 118,9 ; 120,9 ; 123,2 (CH) ; 114,7 ; 116,2 ; 121,9 ; 124,0 ; 125,8 ; 126,5 ; 138,1 (C)

20 **EXEMPLE 12 : 1-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazol-3-yl)-2-diéthylaminoéthanol**



25 LiAlH₄ (2,00 mL ; 2,00 mmol ; 1M dans le THF) est ajouté à une suspension du composé de l'exemple 10 (181 mg ; 0,543 mmol) dans le THF (10 mL) et le mélange est agité à reflux pendant 24 heures. De l'eau (76 µL), une solution aqueuse à 15% de NaOH (76 µL) puis de l'eau H₂O (228 µL) sont successivement ajoutés. Le mélange est filtré et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est lavé à l'eau (3 mL), séché, lavé avec MeOH (3 mL) puis enfin avec Et₂O (10 mL) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (57 mg ; 0,177 mmol ;

30 R = 33%) sous la forme d'un solide blanc-cassé.

Point de fusion : 148–150 °C

IR (KBr) : 3274, 1652, 1615, 1455 cm⁻¹

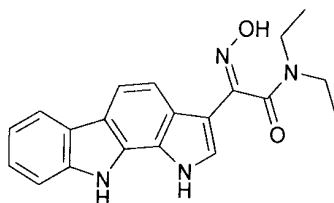
Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $C_{20}H_{24}N_3O$ (M+H)⁺
322,1919, trouvée 322,1912

5 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 0,99 (6H, t, J = 7,0 Hz) ; 2,53–2,69 (4H, m) ;
2,74 (1H, dd, J_1 = 13,0 Hz, J_2 = 5,0 Hz) ; 2,78 (1H, dd, J_1 = 13,0 Hz, J_2 = 7,5 Hz)
; 4,55–4,63 (1H, se) ; 4,98 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 5,0 Hz) ; 7,13 (1H, t, J = 7,5
Hz) ; 7,26–7,31 (2H, m) ; 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,69
10 s) ; 8,02 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 10,60–10,65 (1H, se) ; 10,87 (1H,

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 11,9 (CH₃) ; 46,8 (2C) ; 60,3 (CH₂) ; 65,0 ;
111,1 ; 111,3 ; 111,4 ; 118,5 ; 119,0 ; 120,7 ; 123,3 (CH) ; 116,1 ; 119,6 ; 122,2 ;
124,0 ; 124,4 ; 126,4 ; 138,1 (C)

15

**EXEMPLE 13 : 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-
N,N-diéthyl-2-hydroxyiminoéthanimide**



20 Du chlorhydrate d'hydroxylamine (261 mg ; 3,76 mmol) est
ajouté à une solution du composé de l'exemple 10 (167 mg ; 0,50 mmol) dans la
pyridine (5 mL) puis le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. De l'eau
(5 mL) est ajoutée et la pyridine est évaporée sous pression réduite. Le mélange
est extrait à l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL), les fractions organiques combinées
25 sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL), séchées sur
MgSO₄, filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est trituré avec AcOEt (20 mL) et
le mélange filtré, ce qui permet d'obtenir le composé attendu (33 mg ; 0,095
mmol ; R= 19%) sous la forme d'un solide beige.

30 Point de fusion : 268–269 °C

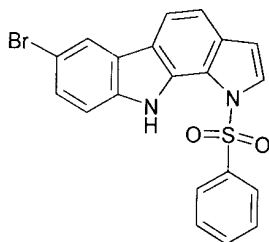
IR (KBr) : 3266, 1609, 1464 cm⁻¹

Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $C_{20}H_{21}N_4O_2$ (M+H)⁺
349,1665 ; trouvée 349,1675

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 1,03 (3H, t, $J = 7,0$ Hz) ; 1,19 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)
5 ; 3,26 (2H, q, $J = 7,0$ Hz) ; 3,39–3,59 (2H, m) ; 7,17 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,33
(1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,36 (1H, d, $J = 2,5$ Hz) ; 7,61 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 7,83 (1H,
d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,86 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 8,07 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 10,90 (1H, s) ;
11,03–11,07 (1H, se) ; 11,21–11,26 (1H, se)

10 RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 12,8 ; 13,8 (CH₃) ; 37,6 ; 41,7 (CH₂) ; 111,3 ;
113,2 ; 113,3 ; 118,7 ; 119,3 ; 123,8 ; 125,7 (CH) ; 109,7 ; 117,3 ; 122,5 ; 122,7 ;
123,7 ; 126,2 ; 138,3 (C) ; 150,6 (C=N) ; 164,4 (C=O)

15 **EXEMPLE 14 : 1-benzènesulfonyl-7-bromo-1,10-**
dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole



Une suspension de chlorure de 4-bromophénylhydrazine (1,62
g ; 7,3 mmol) et d'acétate de sodium anhydre (0,60 g ; 7,3 mmol) dans le DME
20 (20 mL) est agitée à température ambiante pendant 1 heure. Le composé de la
préparation B (1,00 g ; 3,63 mmol) et le liquide ionique de la préparation C (10,0
g ; 24,3 mmol) sont ajoutés. Le solvant est évaporé et le mélange réactionnel
est agité à 120 °C pendant 2 heures. L'huile brune obtenue est refroidie et une
solution aqueuse d'HCl 0,5 M est ajoutée. Le mélange est extrait 3 fois à
25 l'acétate d'éthyle. Les phases organiques assemblées sont lavées avec une
solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées.
Le résidu obtenu est un mélange contenant le produit d'indolisation, majoritaire,
et le produit attendu, minoritaire.

Une solution du résidu obtenu et de DDQ (0,7 g ; 3,1 mmol ; la
30 quantité nécessaire DDQ est déterminée à partir du spectre RMN 1H du résidu
obtenu) dans le dioxane (20 mL) est agitée à température ambiante pendant 15
heures. Après évaporation du solvant, de l'acétate d'éthyle est ajouté et le
mélange est lavé avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de NaCl. La

solution organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, puis concentrée sur silice, avant purification par chromatographie sur gel de silice flash (pentane/acétate d'éthyle 9:1) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (1,15 g ; 2,70 mmol ; R = 74%) sous la forme d'un solide brun.

5

Point de fusion : 173–175 °C

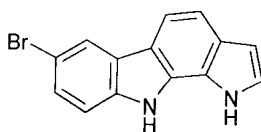
IR (KBr) : 3434, 1631 cm^{-1}

10 Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ (M+H)⁺ 424,9959 ; trouvée 424,9976

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7,04 (1H, d, $J = 3,5$ Hz) ; 7,41 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 7,49–7,55 (3H, m) ; 7,62 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,84 (1H, d, $J = 3,5$ Hz) ;
15 7,92–7,99 (3H, m) ; 8,12 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) ; 8,38 (1H, d, $J = 1,5$ Hz) ; 10,81 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 112,4 ; 113,2 ; 114,9 ; 117,4 ; 121,9 ; 126,7 (2C) ; 127,0 ; 127,5 ; 129,9 (2C) ; 134,6 (CH) ; 111,7 ; 119,4 ; 120,1 ; 124,7 ;
20 126,6 ; 130,8 ; 136,8 ; 137,7 (C).

EXEMPLE 15 : 7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole



25 Une solution aqueuse de NaOH 5 N (10 mL) est ajoutée à une suspension du composé de l'exemple 14 (500 mg ; 1,18 mmol) dans le méthanol (100 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide jusqu'à formation d'un précipité. Le mélange est neutralisé avec une solution aqueuse d'HCl concentré puis le
30 solide est collecté par filtration et lavé à l'eau ce qui permet d'obtenir le composé attendu (310 mg ; 1,09 mmol ; R = 92%) sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 250 °C (décomposition)

35

Spectre de masse haute résolution (ESI+) calculée pour $C_{14}H_{10}^{79}BrN_2$ (M+H)⁺
285,0027 ; trouvée 285,0040

IR (KBr) : 3400, 1648, 1438 cm^{-1}

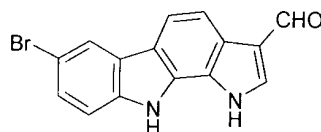
5

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 6,59 (1H, dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz) ; 7,35 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,38–7,42 (2H, m) ; 7,58 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,74 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 8,25 (1H, d, $J = 2,0$ Hz) ; 10,88–10,92 (1H, se, NH) ; 11,05–11,09 (1H, se, NH)

10

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 102,9 ; 112,2 ; 112,6 ; 113,1 ; 121,5 ; 124,0 ; 125,6 (CH) ; 110,8 ; 115,3 ; 121,5 ; 126,1 ; 126,7 ; 127,1 ; 136,8 (C)

15 **EXEMPLE 16 : 7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carbaldéhyde**



Une solution de chlorure d'oxalyle (32,5 μL ; 0,38 mmol) et de DMF (31,2 μL ; 0,40 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) est agitée à 0 °C pendant 20 minutes. Une solution du composé de l'exemple 15 (100 mg ; 0,35 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à 0 °C pendant 20 minutes avant de revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé puis une solution aqueuse de NaOH à 5% m/v (20 mL) est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 7:3 puis 5:5) ce qui permet d'obtenir le composé attendu (72 mg ; 0,230 mmol ; R = 66%) sous la forme d'un solide gris.

30

Point de fusion > 250 °C

35 Spectre de masse haute résolution (ESI+) calculée pour $C_{15}H_{10}^{79}BrN_2O$ (M+H)⁺
312,9976 ; trouvée 312,9979

IR (KBr) : 3400–3100, 1630 cm^{-1}

5 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7,48 (1H, dd, $J_1 = 8,5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,0 \text{ Hz}$) ; 7,65 (1H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$) ; 7,94 (1H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$) ; 8,00 (1H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$) ; 8,31 (1H, d, $J = 3,0 \text{ Hz}$) ; 8,34 (1H, d, $J = 2,0 \text{ Hz}$) ; 10,04 (1H, s) ; 11,18–11,23 (1H, se, NH) ; 11,89–11,96 (1H, se, NH)

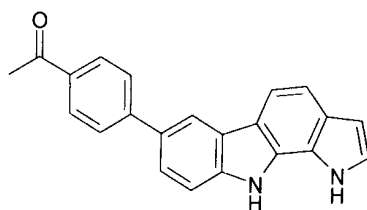
10 RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 112,6 ; 113,5 ; 115,3 ; 122,0 ; 126,6 ; 137,0 (CH) ; 111,2 ; 117,4 ; 119,5 ; 122,5 ; 123,1 ; 125,5 ; 126,6 ; 137,2 (C) ; 185,4 (C=O)

Procédure générale pour la préparation des composés des exemples 17–19 :

15 A une solution du composé de l'exemple 14 (425 mg ; 1 mmol) dans le THF (5 mL) sont ajoutés une solution de carbonate de sodium (212 mg ; 2 équivalents) dans l'eau (1 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (35,1 mg ; 5 mol%) et l'acide borique correspondant (1,1 équivalent). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une nuit sous argon. Après retour à température ambiante, le mélange
20 est filtré sur Célite et le solide est lavé à l'acétone. Après évaporation, du méthanol (40 mL) et une solution aqueuse de NaOH 5 M (20 mL) sont ajoutés au résidu obtenu et le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide puis neutralisé avec une solution aqueuse d'HCl concentré. De l'acétate d'éthyle est ajouté, la phase organique
25 est collectée, et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 $\times$ 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (pentane/acétate d'éthyle 9:1, 8:2 puis 7:3) ce qui permet d'obtenir le composé attendu.

30

EXEMPLE 17 : 7-(4-acétylphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole



Le composé attendu (195 mg ; 0,60 mmol ; R = 60%) est obtenu sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 185 °C (décomposition)

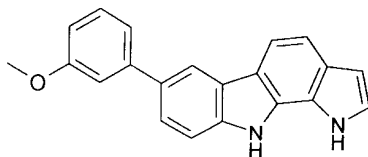
Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $C_{22}H_{17}N_2O$ (M+H)⁺ 325,1341 ; trouvée 325,1354

IR (KBr) : 3700–3100, 1649, 1597 cm^{-1}

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 2,63 (3H, s, CH₃) ; 6,59–6,61 (1H, m) ; 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,39–7,41 (1H, m) ; 7,71–7,73 (2H, m) ; 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,96 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,06 (2H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,48 (1H, s) ; 10,86–10,90 (1H, se, NH) ; 11,05–11,08 (1H, se, NH)

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 26,7 (CH₃) ; 102,9 ; 111,8 ; 112,2 ; 112,5 ; 117,7 ; 122,6 ; 123,9 ; 126,5 (2C) ; 128,9 (2C) (CH) ; 116,3 ; 121,7 ; 124,9 ; 126,6 ; 127,0 ; 129,6 ; 134,5 ; 138,3 ; 146,1 (C) ; 197,4 (C=O)

EXEMPLE 18 : 7-(3-méthoxyphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole



Le composé attendu (172 mg ; 0,55 mmol ; R = 55%) est obtenu sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 202–205 °C

Spectre de masse haute résolution (ESI+) calculée pour $C_{21}H_{17}N_2O$ (M+H)⁺ 313,1341 ; trouvée 313,1343

IR (KBr) : 3390, 1654, 1609, 1584, 1461 cm^{-1}

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 3,86 (3H, s, CH₃) ; 6,59 (1H, dd, J_1 = 3,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 6,90 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 2,5 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,29–7,31 (1H,

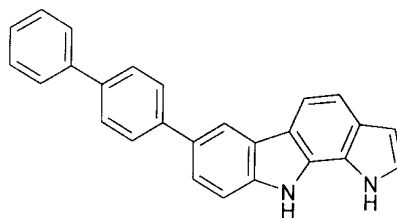
m) ; 7,34 (1H, dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz) ; 7,36 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,39 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,39 (1H, t, $J = 2,5$ Hz) ; 7,61 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz) ; 7,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,82 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 8,36 (1H, d, $J = 1,5$ Hz) ; 10,83–10,88 (1H, se, NH) ; 10,95–11,0 (1H, se, NH)

5

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 55,1 (CH_3) ; 102,8 ; 111,5 ; 111,8 ; 112,2 (3C) ; 117,3 ; 119,1 ; 122,6 ; 123,7 ; 129,8 (CH) ; 116,4 ; 121,8 ; 124,7 ; 126,4 ; 127,0 ; 131,0 ; 137,8 ; 143,2 ; 159,7 (C)

10

EXEMPLE 19 : 7-(4-biphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole



Le composé attendu (230 mg ; 0,64 mmol ; R = 64%) est obtenu sous la forme d'un solide brun.

15

Point de fusion > 250 °C

Spectre de masse haute résolution (ESI+) : calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (M^+)
358,1470 ; trouvée 358,1492

20

IR (KBr) : 3650–3100, 1698, 1648 cm^{-1}

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : 6,60 (1H, dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz) ; 7,36–7,41 (3H, m) ; 7,47–7,52 (2H, m) ; 7,68 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz) ; 7,71 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,5$ Hz) ; 7,73–7,76 (2H, m) ; 7,77–7,80 (2H, m) ; 7,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,87–7,91 (2H, m) ; 8,41–8,43 (1H, m) ; 10,83–10,89 (1H, se, NH) ; 10,98–11,02 (1H, se, NH)

25

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) : 102,8 ; 111,6 ; 112,2 ; 112,3 ; 117,1 ; 122,4 ; 123,7 ; 126,4 (2C) ; 127,0 (2C) ; 127,1 (2C) ; 127,3 ; 128,9 (2C) (CH) ; 116,4 ; 121,8 ; 124,8 ; 126,5 ; 127,0 ; 130,4 ; 137,8 ; 137,9 ; 139,8 ; 140,6 (C)

30

II) Test de l'activité des composés des exemples 2, 3 et 5 sur 67 kinases

Les composés de l'exemple 2, c'est-à-dire le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole, de l'exemple 3, c'est-à-dire le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole-3-carbaldéhyde ainsi que le composé de l'exemple 5, c'est-à-dire le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-*a*]carbazole-3-carboxamide ont été testés sur les 67 kinases suivantes :

MKK1, ERK 1, ERK 2, JNK1, JNK2, JNK3, p38a MAPK, p38b MAPK, p38g MAPK, p38s MAPK, ERK8, RSK1, RSK2, PDK1, PKBa, PKBb, SGK1, S6K1, PKA, ROCK2, PRK2, PKCa, PKC zeta, PKD1, MSK1, MNK1, MNK2, MAPKAP-K2, MAPKAP-K3, PRAK, CAMKKa, CAMKKb, CAMK1, SmMLCK, PHK, CHK1, CHK2, GSK3b, CDK2/cyclin A , PLK1, PLK1(Okadaic acid), Aurora B, Aurora C, AMPK, MARK3, BRSK2, MELK, CK1, CK2, NEK2a, NEK6, NEK7, IKKb, PIM-1, PIM-2, PIM-3, SRPK1, MST2, EF2K, HIPK2, HIPK3, PAK4, PAK5, PAK6, Src, Lck, CSK.

Les résultats en termes d'activité résiduelle des kinases après mise en contact avec les composés des exemples 2, 3 et 5, à une concentration de 10µM, sont montrés au tableau 1 suivant.

Plus l'activité résiduelle de la kinase testée est élevée, moins l'activité d'inhibition des composés testés sur la kinase testée est élevée.

Tableau 1

Kinases testées Composés de Formule I	MKK1	ERK1	ERK2	JNK1	JNK2	JNK3	p38a MAPK	P38b MAPK	p38g MAPK	p38s MAPK
	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle
Exemple 2	87	108	94	102	118	108	108	100	111	78
Exemple 3	50	87	92	102	128	113	102	80	74	92
Exemple 5	80	71	93	106	115	104	96	92	96	76

Tableau 1 (Suite)

Kinases testées Composés de Formule I	ERK8	RSK1	RSK2	PDK1	PKBa	PKBb	SGK1	S6K1	PKA	ROCK 2	PRK2	PKCa
	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle
Exemple 2	55	105	129	86	120	107	82	89	95	86	95	111
Exemple 3	20	38	124	76	96	98	64	38	60	25	31	84
Exemple 5	46	79	97	67	97	103	71	72	80	48	54	80

Tableau 1 (Suite)

Composés De Formule I	Kinases testées	PKC zeta	PKD1		MSK1		MNK1		MNK2		MAPKAP-K2		MAPKAP-K3		PRAK		CAMKKa		CAMKKb		CAMK1		SmMLCK	
			% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle
Exemple 2		91	83		90		69		95		118		89		97		76		93		29		86	
Exemple 3		83	28		71		27		55		84		69		72		42		56		71		60	
Exemple 5		78	19		91		19		57		92		75		85		75		79		80		69	

Tableau 1 (Suite)

Composés de Formule I	Kinases testées																							
	PHK		CHK1		CHK2		GSK3b		CDK2- Cyclin A		PLK1		PLK1 (Okadaic Acid)		AURORA B		AURORA C		AMPK		MARK3		BRSK2	
	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle
Exemple 2	90	123	58	111	97	111	103	85	67	85	80	116	58											
Exemple 3	33	97	38	88	74	91	83	79	68	79	59	88	22											
Exemple 5	43	113	44	91	53	100	79	61	65	61	85	73	32											

Tableau 1 (Suite)

Kinases testées Composés de formule I	MELK	CK1	CK2	NEK2a	NEK6	NEK7	IKKb	PIM-1	PIM-2
	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle
Exemple 2	93	107	91	104	90	96	106	20	62
Exemple 3	61	103	62	88	78	89	71	2	7
Exemple 5	80	96	77	106	83	89	80	9	27

Tableau 1 (Fin)

Kinases testées Composés de Formule I	PIM-3	SRPK1	MST2	EF2K	HIPK2	HIPK3	PAK4	PAK5	PAK6	Src	Lck	CSK
	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle	% activité résiduelle
Exemple 2	10	90	82	101	59	97	84	82	92	98	88	98
Exemple 3	1	84	63	90	25	64	88	87	94	85	76	74
Exemple 5	9	93	76	92	42	87	16	70	83	96	78	65

On voit, à partir du tableau 1 que les composés de l'invention ont une activité d'inhibition sélective des kinases PIM-1, des kinases PIM-2 et des kinases PIM-3 alors qu'ils n'inhibent pas ou peu les autres kinases testées.

- Plus précisément, les pourcentages d'activité résiduelle des kinases PIM-1, PIM-2, PIM-3 après mise en contact avec une concentration de 10 μ M de chacun des composés des exemples 2, 3 et 5 sont portés au tableau 2.

Exemples :	PIM-1	PIM-2	PIM-3
composé de l'exemple 2	20	62	10
composé de l'exemple 3	2	7	1
composé de l'exemple 5	9	27	9

Tableau 2

- Ainsi, les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la fabrication de compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule I ou au moins un de ses isomères optiques, ou un de ses sels d'addition d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicule linaire, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

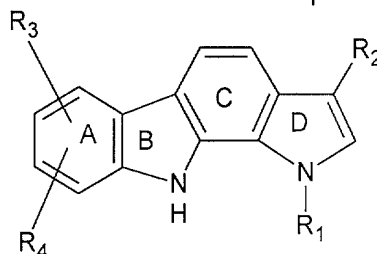
- Ces compositions pharmaceutiques seront formulées plus particulièrement pour une administration orale, parentérale, c'est-à-dire intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales etc...

- De par les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule I, les composés pharmaceutiques contenant comme principe actif ces composés de formule I sont particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

- La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la gravité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés, et s'échelonne de 1 à 500 mg de composés de formule I en une ou plusieurs prises par jour.

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé de formule I suivante:



Formule I

dans laquelle

- R₁ est H ou un groupe sulfophényle,
- R₂, R₃ et R₄ sont identiques ou différents et représentent

indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène,
 10 ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, cycloalcoxy en C₅ à C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétérocycloalcoxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, -SH, alkylthio en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, aryle en C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, aryloxy en C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, -NR_aR_b, -NR_aC(O)-T₁, -C(N-OH)-T₃, -C(O)-T₁, -C(O)-C(O)-T₃, -C(O)-NR_a-T₁, -NR_a-C(O)-T₁, O-C(O)-T₁, -C(O)-O-T₁, -O-T₂-NR_aR_b, -O-T₂-OR_a, -O-T₂-CO₂R_a, -NR_a-T₂-NR_aR_b, -NR_a-T₂-OR_a, -NR_a-T₂-CO₂R_a ou -S(O)_t-R_a, -S(O)_t-OR_a, -S(O)_t-NR_aR_b, -P(O)_t-R_a, -P(O)_t-OR_a, alkyle en
 20 C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, alcényle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, alcynyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non
 25 par un ou plusieurs groupes R₅,

- R₅ représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, aryle en C₆, halogénoalkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, -OR_a, -NR_aR_b, -CO₂R_a, -C(O)R_a et -C(O)NR_aR_b, nitrile, nitro, -NR_aC(O)-T₁, alcoxy en C₁ à C₆, oxo, -S(O)_t-R_a, -S(O)_t-OR_a, -S(O)_t-NR_aR_b, -P(O)_t-R_a, -P(O)_t-OR_a,

- R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , où $R_a + R_b$ forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 ,

- T_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$,

- T_2 représente une chaîne alkylidène (C_1 - C_6) linéaire ou ramifiée,

- T_3 représente un groupement choisi parmi $-halogène$, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$ dans lesquels R_a et R_b sont tels que définis précédemment,

- t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,

- A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles, ou un des sels, isomères optiques et mélanges racémiques de ces composés, en tant qu'inhibiteur de l'activité d'au moins une des kinases PIM-1, PIM-2 et PIM-3.

2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le au moins un composé a la formule I dans laquelle:

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,

- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$, NO_2 , Br avec $n = 1$ ou 2 et $R_c = OCH_3$, OC_2H_5 , $N(C_2H_5)_2$,

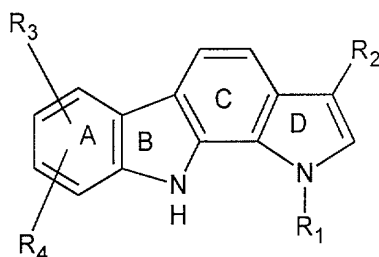
- R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi H, un atome d'halogène, un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comprenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi O et N, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, méthoxy, nitro, nitrile, carboxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, SO_2R_d , aryle en C_6 éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un groupe $(C=O)CH_3$, phényle, méthoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, carboxy ou par 1 ou 2 atome de fluor, avec R_d choisi parmi un groupe OH, CH_3 ou NH_2 .

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que le au moins un composé a la formule I dans laquelle

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$,
5 $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$,
 NO_2 , ou Br, avec $n = 1$ ou 2 et R_c représente un groupe OCH_3 , OC_2H_5 , ou
 $N(C_2H_5)_2$,
- R_3 est H, et
- R_4 est H ou un atome de brome en position 7 du cycle A, ou
10 un groupe 4-acétylphényle en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-biphényle
en position 7 du cycle A, ou un groupe 3-méthoxyphényle en position 7 du cycle
A.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le au moins un composé de formule I est choisi parmi le
15 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole, le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carbaldéhyde et le 1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-carboxamide.

5. Procédé de synthèse des composés de formule I suivante :



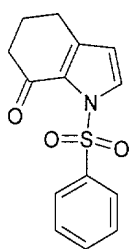
20

Formule I

dans laquelle

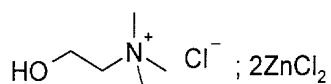
- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 , R_3 et R_4 sont identiques ou différents et représentent
25 indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène,
ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié,
substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , cycloalcoxy en C_5 à C_6
substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalcoxy à 5 ou 6
chaînon substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , -SH, alkylthio en C_1
30 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryle
en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryloxy en C_6 substitué
ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)-T_1$, $-C(N-OH)-T_3$, -

- $C(O)-T_1$, $-C(O)-C(O)-T_3$, $-C(O)-NR_a-T_1$, $-NR_a-C(O)-T_1$, $O-C(O)-T_1$, $-C(O)-O-T_1$, $-O-T_2-NR_aR_b$, $-O-T_2-OR_a$, $-O-T_2-CO_2R_a$, $-NR_a-T_2-NR_aR_b$, $-NR_a-T_2-OR_a$, $-NR_a-T_2-CO_2R_a$ ou $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$, $-P(O)_t-OR_a$, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 ,
 5 alcényle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , alcynyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non
 10 par un ou plusieurs groupes R_5 ,
 - R_5 représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$, nitrile, nitro, $-NR_aC(O)-T_1$, alcoxy en C_1 à C_6 , oxo, $-S(O)_t-R_a$, $-S(O)_t-OR_a$, $-S(O)_t-NR_aR_b$, $-P(O)_t-R_a$,
 15 $-P(O)_t-OR_a$,
 - R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, aryle en C_6 , où $R_a + R_b$ forment ensemble, avec
 20 l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 ,
 - T_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène,
 25 ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$,
 - T_2 représente une chaîne alkylidène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée,
 - T_3 représente un groupement choisi parmi -halogène, -
 30 OR_a , $-NR_aR_b$, $-CO_2R_a$, $-C(O)R_a$ et $-C(O)NR_aR_b$ dans lesquels R_a et R_b sont tels que définis précédemment,
 - t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,
 - A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles,
 35 caractérisé en ce qu'il comprend une réaction d'indolisation de Fischer du composé 1-benzènesulfonyl-1,4,5,6-tétrahydro-7H-indol-7-one de formule II suivante :



Formule II

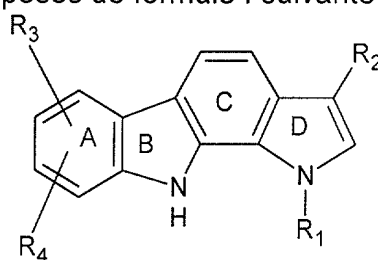
et de la phénylhydrazine ou de phénylhydrazine substituée sur le phényle par un
ou plusieurs groupes R_5 , en présence d'un liquide ionique qui est le chlorure de
5 zinc-choline 2:1 de formule III suivante :



Formule III

10

6. Composés de formule I suivante:



dans laquelle :

- 15
- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
 - R_2 , R_3 et R_4 sont identiques ou différents et représentent
- indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène,
ou un groupe nitro, nitrile, hydroxy, alcoxy en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié,
substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , cycloalcoxy en C_5 à C_6
20 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , hétérocycloalcoxy à 5 ou 6
chaînon substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , -SH, alkylthio en C_1
à C_6 linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryle
en C_6 substitué ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , aryloxy en C_6 substitué
ou non par un ou plusieurs groupes R_5 , - NR_aR_b , - $NR_aC(O)-T_1$, - $C(N-OH)-T_3$, -
25 $C(O)-T_1$, - $C(O)-C(O)-T_3$, - $C(O)-NR_a-T_1$, - $NR_a-C(O)-T_1$, $O-C(O)-T_1$, - $C(O)-O-T_1$, -
 $O-T_2-NR_aR_b$, - $O-T_2-OR_a$, - $O-T_2-CO_2R_a$, - $NR_a-T_2-NR_aR_b$, - $NR_a-T_2-OR_a$, - NR_a-T_2-
 CO_2R_a ou - $S(O)_t-R_a$, - $S(O)_t-OR_a$, - $S(O)_t-NR_aR_b$, - $P(O)_t-R_a$, - $P(O)_t-OR_a$, alkyle en

- C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, alcényle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, alcynyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅, hétéroaryloxy à 5 ou 6 chaînons substitué ou non par un ou plusieurs groupes R₅,
- R₅ représente un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, aryle en C₆, halogénoalkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, -OR_a, -NR_aR_b, -CO₂R_a, -C(O)R_a et -C(O)NR_aR_b, nitrile, nitro, -NR_aC(O)-T₁, alcoxy en C₁ à C₆, oxo, -S(O)_t-R_a, -S(O)_t-OR_a, -S(O)_t-NR_aR_b, -P(O)_t-R_a, -P(O)_t-OR_a,
 - R_a et R_b sont identiques ou différents et représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, halogénoalkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, aryle en C₆, où R_a + R_b forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, ou insaturé, contenant éventuellement au sein des systèmes cycliques un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅,
 - T₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi -OR_a, -NR_aR_b, -CO₂R_a, -C(O)R_a et -C(O)NR_aR_b,
 - T₂ représente une chaîne alkylidène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,
 - T₃ représente un groupement choisi parmi -halogène, -OR_a, -NR_aR_b, -CO₂R_a, -C(O)R_a et -C(O)NR_aR_b dans lesquels R_a et R_b sont tels que définis précédemment,
 - t représente un nombre entier compris entre 0 et 3 inclus,
 - A, B, C, D désignent les cycles constituant les composés de formule I et n'ont que des buts d'identification de chacun de ces cycles, à la condition que :
 - R₁, R₂, R₃ et R₄ ne soient pas tous H en même temps,
 - lorsque R₁ est un groupe sulfophényle, alors R₂, R₃ et R₄ ne sont pas tous H en même temps, et
 - lorsque R₂ est un groupe carboxamide ou formyle, alors R₁, R₃ et R₄ ne sont pas tous H en même temps.

7. Composés de formule I selon la revendication 6 caractérisés en ce que dans la formule I :

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$,
5 $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$,
 NO_2 , Br avec $n = 1$ ou 2 et $R_c = OCH_3$, OC_2H_5 , $N(C_2H_5)_2$,
- R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi H, un atome d'halogène, un
10 groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons comprenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi O et N, alkyle en C_1 à C_6 linéaire ou ramifié, méthoxy, nitro, nitrile, carboxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, SO_2R_d , aryle en C_6 éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un groupe $(C=O)CH_3$, phényle, méthoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, carboxy ou par 1 ou 2 atome de fluor, avec R_d choisi parmi un groupe OH, CH_3 ou NH_2 .

15 8. Composés selon la revendication 6 ou 7 caractérisés en ce que dans la formule I :

- R_1 est H ou un groupe sulfophényle,
- R_2 représente H, ou un groupe CHO, $(CH_2)_nOH$, $C(=O)NH_2$,
 $C(=O)-CF_3$, $(C=O)_2R_c$, $(CH_2)_2NEt_2$, $CH(OH)CH_2N(Et)_2$, $C(NO_2)-(C=O)N(Et)_2$,
20 NO_2 , ou Br, avec $n = 1$ ou 2 et R_c représente un groupe OCH_3 , OC_2H_5 , ou $N(C_2H_5)_2$,
- R_3 est H, et
- R_4 est H ou un atome de brome en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-acétylphényle en position 7 du cycle A, ou un groupe 4-biphényle
25 en position 7 du cycle A, ou un groupe 3-méthoxyphényle en position 7 du cycle A.

9. Composés de formule I selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

- le (1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)méthanol,
- 5 - le 1-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2-oxoacétate de méthyle,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2-oxoacétate
- 10 d'éthyle,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)éthanol,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyl-2-oxoacétamide,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-*N,N*-
- 15 diéthyléthanamine,
- le 1-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-2-diéthylaminoéthanol,
- le 2-(1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazol-3-yl)-*N,N*-diéthyl-2-hydroxyiminoéthanamide,
- 20 - le 1-benzènesulfonyl-7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole,
- le 7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole,
- le 7-bromo-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole-3-
- carbaldéhyde,
- 25 - le 7-(4-acétylphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole,
- le 7-(3-méthoxyphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole,
- le 7-(4-biphényl)-1,10-dihydropyrrolo[2,3-a]carbazole.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 711695
FR 0803752

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 2007/058942 A (SCHERING CORP [US]; ZHAO LIANYUN [US]; CURRAN PATRICK J [US]; BELANGER) 24 mai 2007 (2007-05-24) * revendication 59 *	1-9	C07D487/04 C07D209/04 C07D209/08 C07D209/10 C07D209/42 A61K31/407 A61P35/00
A	WO 2007/044407 A (SCHERING CORP [US]; PARUCH KAMIL [US]; GUZI TIMOTHY J [US]; DWYER MICH) 19 avril 2007 (2007-04-19) * revendication 67 *	1-9	
A	FOUSTERIS ET AL.: "Pyrrolo[2,3-a]carbazoles as potential cyclin dependant kinase 1 inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, 2008, pages 1048-1052, XP002514650 scheme 1	1-9	
A,D	"Structural analysis identifies imidazol[1,2-b]pyridazines as PIM kinase inhibitors with in vitro antileukemic activity" CANCER RESEARCH, vol. 67, no. 14, 2007, pages 6916-6924, XP002514651 * figure 2 *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 février 2009		Bérillon, Laurent	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0803752 FA 711695**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **11-02-2009**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007058942 A	24-05-2007	AR 056785 A1	24-10-2007
		AU 2006315718 A1	24-05-2007
		CA 2628455 A1	24-05-2007
		EP 1945644 A2	23-07-2008
		KR 20080074963 A	13-08-2008
		US 2007117804 A1	24-05-2007

WO 2007044407 A	19-04-2007	AR 057979 A1	09-01-2008
		CA 2624500 A1	19-04-2007
		CN 101316847 A	03-12-2008
		EP 1931675 A2	18-06-2008
		US 2007082902 A1	12-04-2007
