

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

3 041 640

(21) N° d'enregistrement national :

15 59259

(51) Int Cl<sup>8</sup> : C 07 D 401/14 (2017.01), C 07 D 487/04, 213/73, 239/  
42, 207/44, A 61 K 31/519, A 61 P 35/00, 25/00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 30.09.15.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 31.03.17 Bulletin 17/13.

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

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

Demande(s) d'extension :

(71) Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER  
Société par actions simplifiée — FR et VERNALIS  
(R&D) LIMITED — GB.

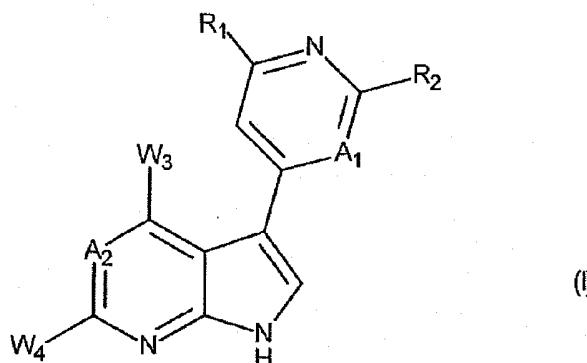
(72) Inventeur(s) : FIUMANI ANDREA, FOLOPPE  
NICOLAS, RAY STUART, WALMSLEY DAVID, KOTSC  
HY ANDRAS, BURBRIDGE MICHAEL, FRANK et  
CRUZALEGUI FRANCISCO HUMBERTO.

(73) Titulaire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER Société  
par actions simplifiée, VERNALIS (R&D) LIMITED.

(74) Mandataire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER  
Société anonyme.

(54) NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

(57) Composés de formule (I) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, W<sub>3</sub>, W<sub>4</sub>, A<sub>1</sub>, et A<sub>2</sub> sont tels que dé-  
finis dans la description.

FR 3 041 640 - A1



- 1 -

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, leur procédé de préparation et des compositions pharmaceutiques les contenant.

5 Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes dans le domaine de l'oncologie.

La présente invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs doubles de DYRK1/CLK1 dans le traitement du cancer et des troubles neurologiques.

10 En ce qui concerne le cancer, il a été montré que les kinases DYRK1A et DYRK1B à double spécificité et régulées par la phosphorylation de la tyrosine régulent plusieurs voies qui renforcent la prolifération, la migration et la métastase des cellules cancéreuses, induisent une résistance à la mort cellulaire et répriment les réponses aux traitements anticancéreux classiques et ciblés [Abbassi *et al*, Pharmacol Ther. 2015;151 : 87-98 ; Ionescu *et al*, Mini Rev Med Chem. 2012 ; 12(13) : 1315-29; Friedman *et al*, J Cell Biochem. 2007 ; 102(2) : 274-9 ; Yoshida *et al*, Biochem Pharmacol. 2008 ; 76(11) : 1389-94]. Les substrats rapportés de DYRK1A qui sont impliqués dans cette régulation de la progression et de la résistance au traitement d'un cancer comprennent les facteurs de transcription GLI1, STAT3 et FOXO1 [Mao *et al*, J Biol Chem. 2002 ; 277(38) : 35156-61 ; Matsuo *et al*, J Immunol Methods 2001 ; 247 : 141-51 ; Woods *et al*, Biochem J. 2001 ; 355(Pt 3) : 597-607]. On pense également que DYRK1A stabilise les récepteurs à tyrosine-kinase associés au cancer, tels que EGFR et FGFR, *via* une interaction avec la protéine Sprouty2 [Ferron *et al*, Cell Stem Cell. 2010 ; 7(3) : 367-79 ; Aranda *et al*, Mol Cell Biol. 2008 ; 28(19) : 5899-911]. Il a été montré que DYRK1A, et également DYRK1B, sont nécessaires pour induire l'arrêt du développement des cellules en réponse au traitement des cellules cancéreuses par des agents chimiothérapeutiques et des thérapies ciblées. Ceci est important car il est connu que les cellules cancéreuses inactives sont relativement insensibles à la plupart des médicaments anticancéreux et aux rayonnements [Ewton *et al*, Mol Cancer Ther. 2011 ; 10(11) : 2104-14 ; Jin *et al*, J Biol Chem. 2009 ; 284(34) : 22916-25]. Par exemple, DYRK1A active le complexe protéique DREAM à multiples sous-unités qui maintient les cellules inactives et protège contre l'apoptose [Litovchick *et al*, Genes Dev. 2011 ; 25(8) : 801-13]. Il a été montré que DYRK1B empêche une sortie du cycle cellulaire en réponse à une chimiothérapie *via* la

phosphorylation de la cycline D1 [Zou *et al*, J Biol Chem. 2004 ; 279(26) : 27790-8]. Il a également été montré que DYRK1B protège contre les chimiothérapies par la réduction de la teneur en espèces oxygénées réactives [Hu *et al*, Genes Cancer. 2010 ; 1(8) : 803-811].

5 Il est donc clair que l'utilisation d'inhibiteurs de DYRK1A/DYRK1B pourrait constituer un nouveau traitement anticancéreux dans divers cancers, seuls ou en association avec une thérapie classique, une radiothérapie ou une thérapie ciblée, en tant que stratégie pour combattre les résistances.

10 Le rôle de DYRK1A dans les troubles neurologiques est bien établi. DYRK1A est associé aux troubles neurodégénératifs tels que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington, ainsi qu'au syndrome de Down, au retard mental et aux défauts moteurs [Abbassi *et al*, Pharmacol Ther. 2015 ; 151 :87-98 ; Beker *et al*, CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014 ; 13(1) : 26-33 ; Dierssen, Nat Rev Neurosci. 2012 Déc ; 13(12) : 844-58]. Il a été identifié que DYRK1A est une kinase majeure phosphorylant la protéine TAU associée aux microtubules, conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires neurotoxiques et à une neurodégénérescence, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer [Azorsa *et al*, BMC Genomics. 2010 ; 11 : 25]. DYRK1A altère également l'épissage du pré-ARNm de TAU, ce qui entraîne un déséquilibre entre les isoformes de TAU qui est suffisant pour provoquer une neurodégénérescence et une démence [Liu *et al*, Mol Neurodegener. 2008 ; 3 : 8]. Par conséquent, il n'est pas incongru de penser que 15 DYRK1A peut être la cause du développement des maladies neurodégénératives de type Alzheimer chez les patients souffrant du syndrome de Down, chez qui trois copies du gène DYRK1A sont présentes sur le chromosome 21. Chez ces individus, une activité accrue de DYRK1A provoque également une différentiation neuronale prématuée et une diminution de neurones matures [Hämmerle *et al*, Development. 2011 ; 138(12) : 2543-54].

20 25 Il est donc clair que l'utilisation d'inhibiteurs de DYRK1A pourrait offrir une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des troubles neurodégénératifs, en particulier la maladie d'Alzheimer, ainsi que pour d'autres affections neurologiques telles que le syndrome de Down.

La famille de kinases de type CDC2 (CLK) contient quatre isoformes (CLK1-4) qui sont 30 importantes dans la régulation de la fonction du complexe splicéosome [Fedorov *et al*, Chem Biol. 2011 ; 18(1) : 67-76]. Ce complexe, composé de petit ARN nucléaire (snARN) et d'un grand nombre de protéines associées, régule l'épissage des pré-ARNm pour donner

des ARNm codant des protéines matures. Il est connu que CLK1 régule l'activité du splicéosome par la phosphorylation des protéines constitutantes riches en sérine-arginine (SR) [Bullock *et al*, *Structure*. 2009 ; 17(3) : 352-62]. En régulant l'activité du splicéosome de cette manière, de nombreux gènes sont capables d'exprimer plus d'un ARNm, ce qui donne une diversité de protéines traduites. Les isoformes protéiques alternatives transcrtes à partir du même gène auront souvent différentes activités et fonctions physiologiques. La dérégulation de l'épissage alternatif a été liée au cancer, où un certain nombre de protéines associées au cancer sont connues pour être épissées de manière alternative [Druillennec *et al*, *J Nucleic Acids*. 2012 ; 2012 : 639062]. Un exemple de protéine épissée de manière alternative dans le cancer est la cycline D1, qui est importante pour la progression des cellules cancéreuses par l'intermédiaire du cycle cellulaire [Wang *et al*, *Cancer Res*. 2008 ; 68(14) : 5628-38].

Il est donc clair que l'utilisation d'inhibiteurs de CLK1 pourrait constituer un nouveau traitement anticancéreux dans divers cancers, seuls ou en association avec une thérapie classique, une radiothérapie ou une thérapie ciblée.

Il a également été décrit qu'un épissage alternatif régulé par CLK1 joue un rôle dans les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer et de Parkinson, par la phosphorylation des protéines SR du splicéosome [Jain *et al*, *Curr Drug Targets*. 2014 ; 15(5) : 539-50]. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il est connu que CLK1 régule l'épissage alternatif de la protéine TAU associée aux microtubules, ce qui entraîne un déséquilibre entre les isoformes de TAU qui est suffisant pour provoquer une neurodégénérescence et une démence [Liu *et al*, *Mol Neurodegener*. 2008 ; 3 : 8].

Il est donc clair que l'utilisation d'inhibiteurs de CLK1 pourrait offrir une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des troubles neurodégénératifs, en particulier la maladie d'Alzheimer, ainsi que pour d'autres affections neurologiques telles que la maladie de Parkinson.

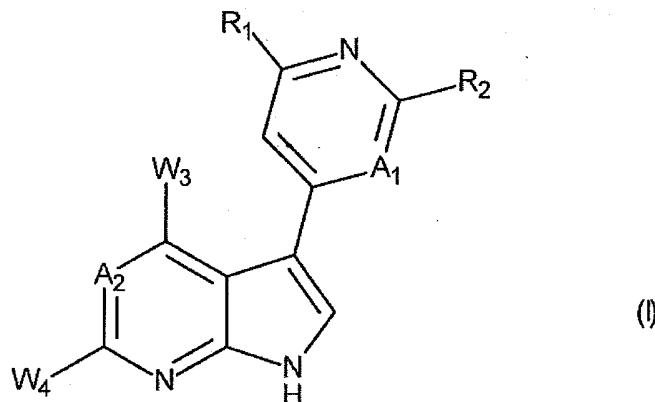
Dans le traitement à la fois des cancers et des maladies neurologiques, il existe donc indubitablement un besoin urgent pour des composés qui inhibent puissamment les kinases DYRK1 et CLK1, tout en affectant par les autres kinases étroitement apparentées. Les kinases DYRK1 et CLK1 sont des membres du groupe CMGC, qui comprend les kinases CDK et GSK, dont on pense que l'inhibition chronique peut être une cause de toxicité chez les patients. La présente invention décrit une nouvelle classe d'inhibiteurs de

- 4 -

DYRK1/CLK1 hautement sélectifs pour DYRK1 et CLK1 par rapport à ces autres kinases et qui seraient donc appropriés pour une utilisation dans le traitement de ces pathologies.

La présente invention concerne plus particulièrement des composés de formule (I) :

5



dans laquelle :

- ◆ R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, -NR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub> ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ◆ W<sub>3</sub> représente un groupe alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -Cy<sub>1</sub>, -Cy<sub>1</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-Cy<sub>1</sub>, étant entendu que les groupements alkyle définis ci-dessus peuvent être linéaires ou ramifiés,
- ◆ W<sub>4</sub> représente un groupe cyano, un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe cycloalkyle,
- ◆ R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ◆ R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ◆ A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, CH ou un atome d'azote,

- ◆ Cy<sub>1</sub>, Cy<sub>2</sub> et Cy<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle,

étant entendu que :

- 5 - "aryle" désigne un groupe phényle, naphtyle, biphenyle ou indényle,
- "hétéroaryle" désigne tout groupe mono- ou bi-cyclique composé de 5 à 10 chaînons de noyau, ayant au moins un groupement aromatique et contenant de 1 à 4 hétéroatomes sélectionnés parmi l'oxygène, le soufre et l'azote,
- "cycloalkyle" désigne tout groupe carbocyclique mono- ou bi-cyclique non-aromatique contenant de 3 à 11 chaînons de noyau, qui peut inclure des systèmes de noyaux condensés, pontés ou spiro,
- "hétérocycloalkyle" désigne tout groupe condensé ou spiro, mono- ou bi-cyclique non-aromatique contenant de 3 à 10 chaînons de noyau, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes ou groupes sélectionnés parmi l'oxygène, le soufre, SO, SO<sub>2</sub> et l'azote, qui peut inclure des systèmes de noyaux condensés, pontés ou spiro,

étant entendu qu'il est possible pour les groupes aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, d'être substitués par de 1 à 4 groupes sélectionnés parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou par de 1 à 3 atomes d'halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S- linéaire ou ramifié, hydroxy, oxo (ou N-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, -C(O)-OR<sub>c</sub>, -C(O)-R<sub>c</sub>, -O-C(O)-R<sub>d</sub>, -C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, -NR<sub>c</sub>-C(O)-R<sub>d</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou halogéno, étant entendu que R<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable correspondants.

- 6 -

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphonique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide lactique, l'acide pyruvique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide glutarique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, 5 l'acide maléique, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide oxalique, l'acide méthanesulfonique, l'acide camphorique, etc.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

Avantageusement, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> un groupe -NH<sub>2</sub>.

10 Dans un mode de réalisation de l'invention, A<sub>1</sub> représente un groupe CH.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, A<sub>1</sub> représente un atome d'azote.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, A<sub>2</sub> représente un atome d'azote.

En variante, A<sub>2</sub> représente un groupe CH. Lorsque A<sub>2</sub> représente un groupe CH, A<sub>1</sub> 15 représente de préférence un groupe CH.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, W<sub>3</sub> représente un groupe alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>', -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-aryle, étant entendu que : (i) les 20 groupements alkyle définis ci-avant peuvent être linéaires ou ramifiés, (ii) Cy<sub>1</sub>' et Cy<sub>2</sub>' représentent, chacun indépendamment de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.

De préférence encore,  $W_3$  représente  $-O$ -alkyle ( $C_1-C_6$ )- $Cy_1$  ou  $-NR_4$ -alkyle ( $C_1-C_6$ )- $Cy_1$ , où  $Cy_1$  est un phényle ou une pyridine, ce dernier groupe étant éventuellement substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi méthoxy, méthyle ou halogéno.

5 Les groupes  $W_4$  préférés sont les suivants : méthyle ; propan-2-yle ; prop-1-én-2-yle ; éthényle ; cyano ; éthynyle ; cyclopropyle ; cyclopropyléthynyle. Le groupe méthyle est davantage préféré.

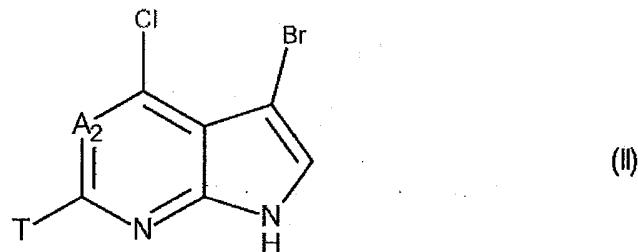
Les composés préférés selon l'invention sont inclus dans le groupe suivant :

- 5-(2-aminopyridin-4-yl)- $N$ -(2-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 4-[2-méthyl-4-(thiophén-3-ylméthoxy)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)- $N$ -(2,6-dichlorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)- $N$ -(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- $N$ -(2-méthylbenzyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)- $N$ -(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- $N$ [(3-méthylpyridin-2-yl)méthyl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)- $N$ [(3-fluoropyridin-2-yl)méthyl]-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)- $N$ -(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,

25 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable correspondants.

- 8 -

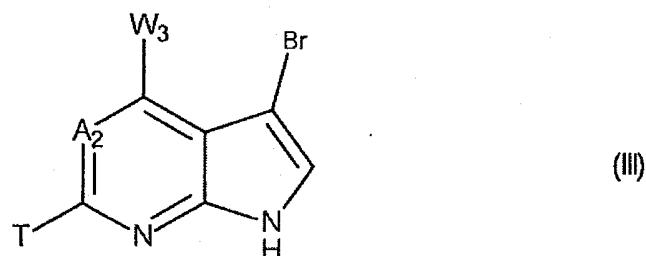
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I), ce procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



5 dans laquelle T représente un atome d'halogène, un groupe méthane-sulfanyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et A<sub>2</sub> est tel que défini dans la formule (I),

ce composé étant soumis à une substitution nucléophile en présence d'un dérivé d'alcool ou d'amine approprié, ou soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,

10 pour livrer le composé de formule (III) :



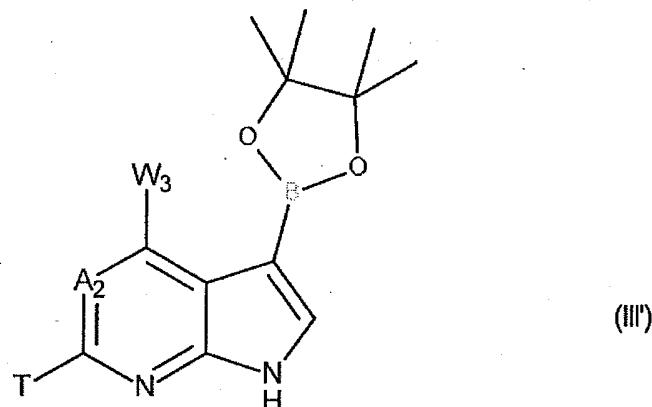
dans laquelle T est tel que défini ci-dessous, A<sub>2</sub> et W<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

ce composé de formule (III) étant soit :

- 15 (i) transformé en son dérivé de méthanesulfonyle lorsque T représente un groupe méthanesulfanyle, puis mis à réagir avec NaCN et soumis de plus à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,
- (ii) ou directement soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,

- 9 -

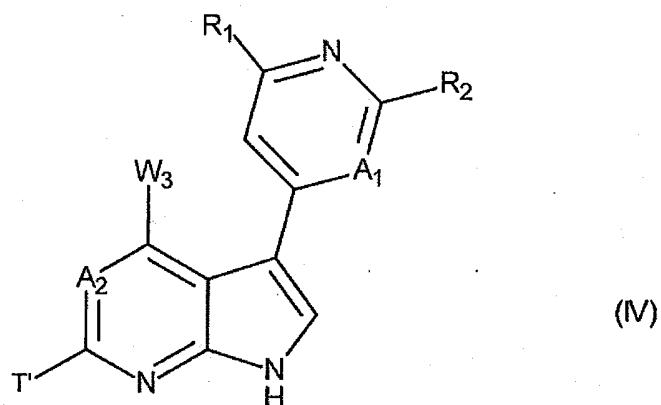
(iii) ou soumis à un couplage avec du 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane pour livrer :



ce composé de formule (III') étant de plus mis à réagir avec l'halogénure approprié,

5

pour livrer le composé de formule (IV) :



dans laquelle T' représente un atome d'halogène, un groupe cyano, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et W<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

10 ce composé de formule (IV) :

- pouvant être soumis à un couplage avec un dérivé d'acide alkynyle (ou alkényl) boronique ou sel dérivé d'alkynyle (ou alkényl) (trifluoro)borate approprié, lorsque T' représente un atome d'halogène,

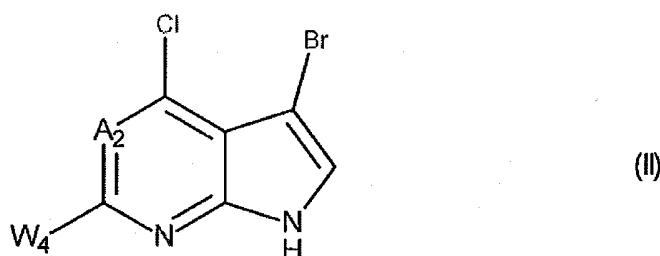
- 10 -

pour livrer les composés de formule (I),

ce composé de formule (I) pouvant être purifié selon une technique de séparation classique, transformé, si on le souhaite, en ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable et facultativement séparé en ses isomères selon une 5 technique de séparation classique,

étant entendu que, à tout moment considéré opportun au cours du procédé décrit ci-dessus, certains groupes (hydroxy, amino...) des réactifs ou des intermédiaires de synthèse peuvent être protégés, puis déprotégés, selon les besoins de la synthèse.

10 L'invention concerne également une variante de procédé de préparation des composés de formule (I), ce procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

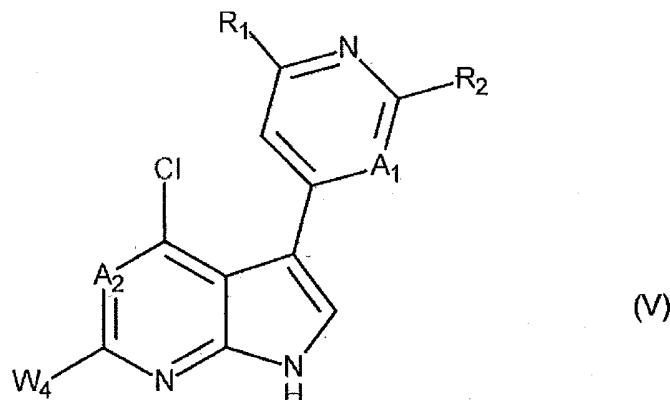


dans laquelle W<sub>4</sub> et A<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

15 ce composé de formule (II) est soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,

pour livrer le composé de formule (V) :

- 11 -



dans laquelle A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, et W<sub>4</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

ce composé de formule (V) est soit soumis à une substitution nucléophile, ou soumis à une réaction de couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié, ou soumis à un couplage

avec un composé de formule  $\equiv R_3$ , dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome  
5 d'hydrogène ou Cy<sub>1</sub>,

pour livrer les composés de formule (I),

ce composé de formule (I) pouvant être purifié selon une technique de séparation classique, transformé, si on le souhaite, en ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable et facultativement séparé en ses isomères selon une  
10 technique de séparation classique,

étant entendu que, à tout moment considéré opportun au cours du procédé décrit ci-dessus, certains groupes (hydroxy, amino...) des réactifs ou des intermédiaires de synthèse peuvent être protégés, puis déprotégés, selon les besoins de la synthèse.

Le composé de formule (II), les dérivés d'alcool et d'amino, les dérivés d'acide boronique,

15 les dérivés de sel borate et  $\equiv R_3$  mentionnés ci-dessus sont soit disponibles dans le commerce soit peuvent être obtenus par l'homme de l'art en utilisant des réactions chimiques classiques décrites dans la littérature.

L'étude pharmacologique des composés de l'invention a montré qu'ils sont de puissants inhibiteurs de DYRK1/CLK1, en étant hautement sélectifs pour DYRK1 et CLK1 par rapport aux autres kinases, telles que CDK9.

5 Plus particulièrement, les composés selon l'invention seront utiles dans le traitement des cancers chimio- ou radio-résistants.

10 Parmi les traitements des cancers envisagés, on peut citer, sans s'y limiter, le traitement des cancers hématologiques (lymphome et leucémie) et les tumeurs solides telles que les carcinomes, les sarcomes ou les blastomes. De manière davantage préférée, on peut citer la leucémie aiguë à mégacaryoblastes (AMKL), la leucémie lymphoblastique aiguë (ALL), le cancer des ovaires, le cancer du pancréas, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), l'ostéosarcome (OS), le carcinome colorectal (CRC), le neuroblastome et le glioblastome.

15 Dans un autre mode de réalisation, les composés de l'invention seront utiles dans le traitement des troubles neurodégénératifs tels que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington, ainsi que du syndrome de Down, du retard mental et des défauts moteurs.

20 La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

25 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on peut citer, plus particulièrement, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per- ou trans-cutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques et les ampoules buvables ou injectables.

30 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés, et s'échelonne entre 0,01 mg et 5 g par 24 heures en une ou plusieurs administrations.

En outre, la présente invention concerne également l'association d'un composé de formule (I) avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases, les inhibiteurs de voies de signalisation, les inhibiteurs de phosphatase, les inducteurs d'apoptose et les anticorps, ainsi que des compositions pharmaceutiques contenant ce type d'association et leur utilisation pour préparer des médicaments destinés à être utilisés dans le traitement du cancer.

10 Les composés de l'invention peuvent également être utilisés en association avec une radiothérapie dans le traitement du cancer.

### Liste des abréviations

	<b>Abréviation</b>	<b>Nom</b>
15	Ac	acétyle
	aq.	Aqueux
	Bn	benzyle
	Boc	groupe protecteur <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
	dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
20	DCM	dichlorométhane
	DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
	DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
	DMAP	4-diméthylaminopyridine
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
25	DMSO	diméthyl sulfoxyde
	dtbpf	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocène
	eq.	équivalent
	Et	éthyle
	IPA	isopropanol
30	HPLC-MS	chromatographie liquide-spectrométrie de masse
	LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

mCBPA	acide <i>méta</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -butyle
5 "BuPAD <sub>2</sub>	<i>n</i> -butyldiadémantylphosphine
Pd/C	palladium sur carbone
Ph	phényle
PPh <sub>3</sub>	triphenylphosphine
pTSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
10 RT	temps de rétention
sat.	saturé
SEM	[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle
'Bu	<i>tert</i> -butyle
TFA	acide trifluoroacétique
15 THF	tétrahydrofurane

### Modes Opératoires Généraux

Tous les réactifs obtenus auprès de sources commerciales ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants anhydres ont été obtenus auprès de sources commerciales et utilisés sans séchage supplémentaire. La chromatographie éclair a été réalisée avec des 20 cartouches pré-remplies de gel de silice (Strata SI-1 ; 61Å, Phenomenex, Cheshire Royaume-Uni ou 1ST Flash II, 54Å, Argonaut, Hengoed, Royaume-Uni) ou par chromatographie éclair automatisée en utilisant un appareil Combiflash R<sub>f</sub> (Teledyne Isco Inc.) en utilisant des colonnes pré-remplies de silice RediSep R<sub>f</sub> (Teledyne Isco Inc.) ou 25 des colonnes pré-remplies SilaSep (Silicycle Inc.). La chromatographie sur couche mince a été mise en œuvre avec des plaques de 5 x 10 cm enduites de gel de silice Merck Type 60 F<sub>254</sub>.

Les composés de la présente invention ont été caractérisés par une chromatographie liquide haute performance-spectroscopie de masse (HPLC-MS) soit sur un détecteur de masse à résolution rapide Agilent HP1200 6140 à source multimode avec plage *M/z* de 150 à 30 1000 uma, soit sur un détecteur de masse Agilent HP1100 1946D à source ESI avec plage

- 15 -

*M/z* de 150 à 1000 uma. Les conditions et procédés énumérés ci-dessous sont identiques pour les deux appareils.

Colonne pour passe de 7,5 min : GeminiNX, 5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Phenomenex) ou Zorbax Eclipse Plus, 3,5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent). Température : 35 °C.

5 Colonne pour passe de 3,75 min : GeminiNX, 5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Phenomenex) ou Zorbax Eclipse Plus, 3,5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent). Température : 35 °C.

Colonne pour passe de 1,9 min : Kinetex, 2,5 µm, C18, 50 x 2,1 mm (Phenomenex) ou Accucore, 2,6 µm, C18, 50 x 2,1 mm.

Température : 55 °C.

10 Phase Mobile : A - H<sub>2</sub>O + 10 mmol / formiate d'ammonium + 0,08% (v/v) acide formique à pH env. 3,5.

B - 95% Acétonitrile + 5% A + 0,08% (v/v) acide formique.

Volume d'Injection : 1 µL

Procédé A - Tableau des gradients du procédé "Court", avec ionisation soit positive (pos), soit positive et négative (pos / nég)

Temps (min)	Solvant A (%)	Solvant B (%)	Débit (mL/min)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
2,50	5	95	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

Procédé B - Tableau des gradients du procédé "Très court", avec ionisation soit positive (pos), soit positive et négative (pos / nég)

Temps (min)	Solvant A (%)	Solvant B (%)	Débit (mL/min)
0	95	5	1,3
0,12	95	5	1,3
1,30	5	95	1,3

1,35	5	95	1,6
1,85	5	95	1,6
1,90	5	95	1,3
1,95	95	5	1,3

Détection : détection UV à 230, 254 et 270 nm.

Les composés de la présente invention ont également été caractérisés par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). L'analyse a été réalisée avec un spectromètre Bruker DPX-400 et les spectres RMN du proton ont été mesurés à 400 MHz. La référence spectrale était

5 le déplacement chimique connu du solvant. Les données de RMN du proton sont rapportées comme suit : déplacement chimique ( $\delta$ ) en ppm, suivi de la multiplicité, où s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, dm = doublet de multiplets, ddd = doublet de doubles doublets, td = triplet de doublets, qd = quadruplet de doublets et br = large, et enfin de l'intégration.

10 Certains composés de l'invention ont été purifiés par HPLC préparative. Ils ont été mis en œuvre sur un système d'autopurification Waters FractionLynx MS, avec une colonne Gemini® de 5  $\mu$ m C18(2), de 100 mm  $\times$  20 mm de d.i. de Phenomenex, fonctionnant à un débit d'élution de 20  $\text{cm}^3\text{min}^{-1}$  avec une détection UV à barrette de diodes (210–400 nm) et avec une répartition en fonction de la masse.

15 A pH 4 : solvant A = 10 mM acétate d'ammonium dans eau de qualité HPLC + 0,08% v/v acide formique. Solvant B = 95% v/v acétonitrile de qualité HPLC + 5% v/v solvant A + 0,08% v/v acide formique.

20 A pH 9 : solvant A = 10 mM acétate d'ammonium dans eau de qualité HPLC + 0,08% v/v solution ammoniacale. Solvant B = 95% v/v acétonitrile de qualité HPLC + 5% v/v solvant A + 0,08% v/v solution ammoniacale.

Le spectromètre de masse était un spectromètre Waters Micromass ZQ2000, fonctionnant en modes d'ionisation électrospray à ions positifs ou négatifs, avec une gamme de balayage de poids moléculaires de 150 à 1000.

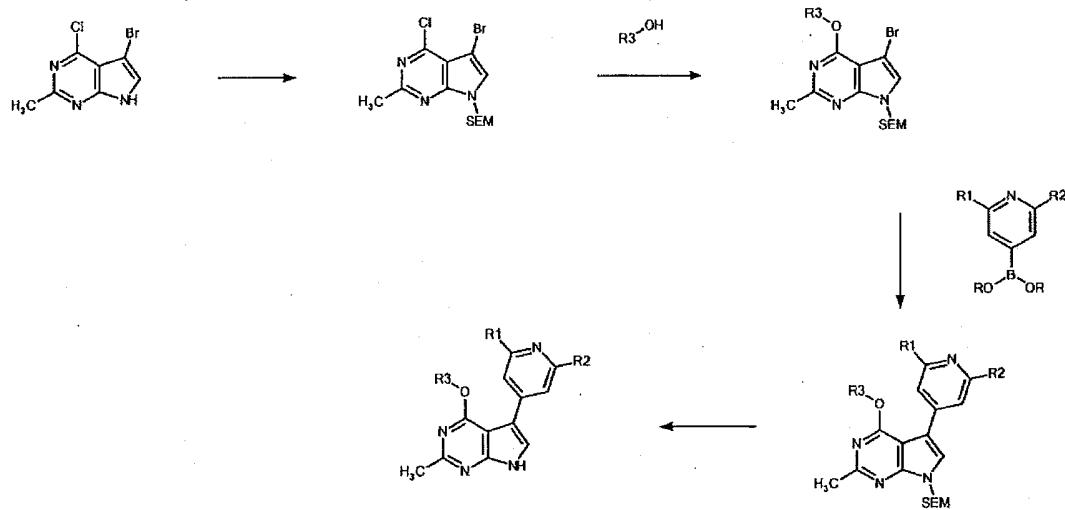
25 Certains composés de la présente invention ont été caractérisés en utilisant un appareil Agilent 1290 Infinity II connecté à un Agilent TOF 6230 à simple quadripôle avec une source ESI. Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés selon une ionisation en mode alterné positif-négatif sauf indication contraire. La détection UV a été effectuée par un détecteur à barrette de diodes à 230, 254 et 270 nm. Colonne : Thermo Accucore

- 17 -

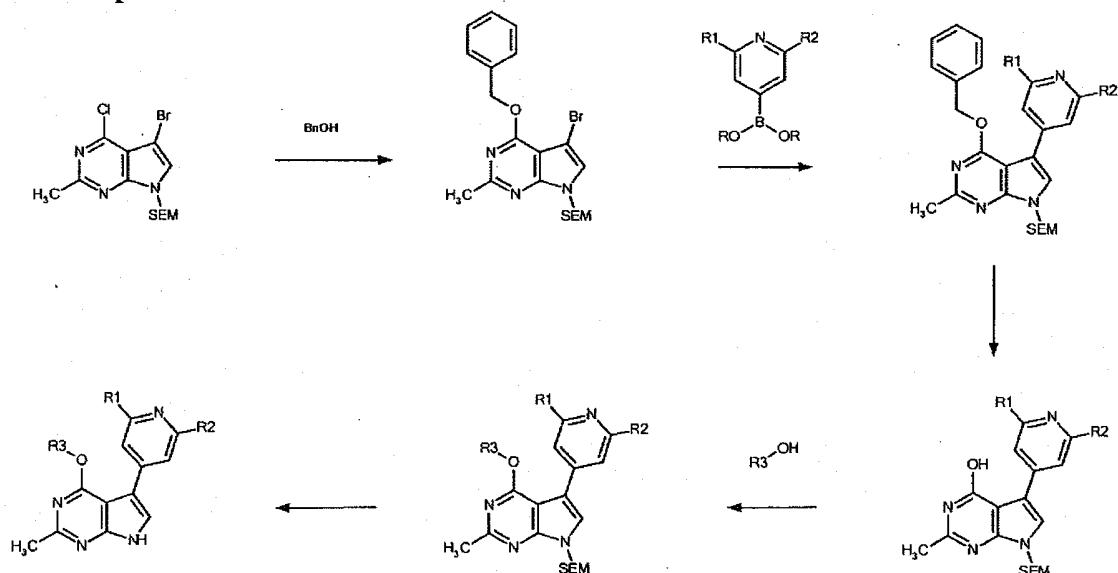
2,6  $\mu$ M C18, 50x2 mm, température de colonne à 55 °C. Tampon A : Eau /10 mM formiate d'ammonium / 0,04% (v/v) acide formique pH=3,5. Tampon B : Acétonitrile / 5,3 % (v/v) A / 0,04% (v/v) formique. (Volume d'injection : 1  $\mu$ L).

5 Les préparations et exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

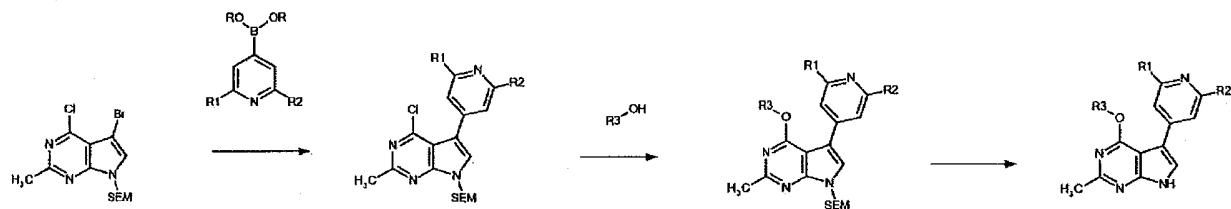
### Mode Opératoire Général I



### Mode Opératoire Général II



### Mode Opératoire Général III



Dans les **Modes Opératoires Généraux I, II et III** :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),
- R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, étant entendu que Cy<sub>1</sub> et Cy<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.

### Exemple 1 : 4-méthoxy-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

*Etape 1 : 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 1)*

On a ajouté du NaH (60% dans l'huile minérale, 1 eq) à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 4,06 mmol) dans du DMF (30 mL). On a agité le mélange réactionnel pendant 30 min avant d'ajouter du SEM-Cl (1,1 eq) à 0 °C et on l'a laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante toute une nuit sous N<sub>2</sub>.

Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'éther diéthylique (100 mL), lavé à la saumure (4 x 50 mL), séché sur MgSO<sub>4</sub> et concentré sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (1,18 g, 3,13 mmol, 77%) sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,67–3,57 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,98–0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

- 19 -

LC/MS (procédé B) : RT = 1,59 min ;  $m/z$  = RT = 1,59 min ;  $m/z$  = 377 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 2 : 5-bromo-4-méthoxy-2-méthyl-7-{{2-(triméthylsilyl)éthoxy}méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 2)*

On a ajouté du MeOH (1,3 eq) goutte à goutte à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une suspension de NaH (60% dans l'huile minérale, 2 eq) dans du THF (10 mL). On a agité pendant 10 min avant d'ajouter une solution du composé obtenu à l'Etape 1 (0,5 g, 1,3 mmol) dans du THF (3 mL). Le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min et on l'a laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aq. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide pour donner le produit (0,494 g, 1,3 mmol, 100%) sous forme d'une huile limpide. Le composé a été utilisé sans autre purification.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,64–3,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,53 min ;  $m/z$  = 374 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 4-méthoxy-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7-{{2-(triméthylsilyl)éthoxy}méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 3)*

Le composé obtenu à l'Etape 2 et de l'acide (pyridin-4-yl)boronique (1,5 eq) ont été dissous dans du THF/eau (6:1, 5 mL) sous N<sub>2</sub>. On a ajouté du carbonate de potassium (3 eq) et du Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (10% en pds) et le mélange résultant a été dégazé sous N<sub>2</sub> pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été chauffé à 120 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (10 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,11 g, 0,30 mmol, 44%) sous forme d'une huile.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,67–8,61 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,83–7,77 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,70 – 3,61 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 1,37 min ;  $m/z$  = 371 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 4 : 4-méthoxy-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 4)*

On a ajouté de l'éthylènediamine (5 eq) puis du TBAF (solution 1M dans du THF, 5 eq) à une solution du composé obtenu à l'Etape 3 (0,11 g, 0,3 mmol) dans du THF (3 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 120 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (10 mL) et de l'EtOAc (10 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a ensuite été trituré avec de l'EtOAc pour donner le produit (15 mg, 0,06 mmol, 21%) sous forme d'un solide blanc.

10 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 12,33 (s, 1H), 8,58 – 8,50 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

LC/MS (procédé A) : RT = 1,49 min ; m/z = 241 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 6 : 2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-4-[(3R)-pipéridin-3-ylméthoxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine**

15 *Etape 1 : 4-(benzyloxy)-5-bromo-2-méthyl-7-{[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-{[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Exemple 1, Etape 1) (5 g, 13,27 mmol) et d'alcool benzylique (1,3 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 2**, le produit désiré (5,4 g, 12 mmol, 91%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune clair.

20 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 3,04 min ; m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>

25 *Etape 2 : 4-(benzyloxy)-2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7-{[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (2 g, 4,46 mmol) et d'acide (2-méthylpyridin-4-yl)boronique (1,2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la

**Préparation 3.** Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (1,311 g, 2,8 mmol, 64%) sous forme d'une huile brune.

5 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,36 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 – 7,40 (m, 7H), 5,67 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

*Etape 3 : 2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ol (Préparation 5)*

10 Une suspension du composé obtenu à l'Etape 2 (1,311 g, 2,8 mmol) et de Pd/C (10% en pds) dans de l'EtOH (40 mL) a été agité sous H<sub>2</sub> à température ambiante pendant 2h. La suspension a été filtrée à travers un tampon de célite et concentrée sous vide. Le résidu a été trituré avec de l'isohexane pour donner le produit (0,886 g, 2,39 mmol, 84%) sous forme d'un solide blanc cassé

15 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,14 (s, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,62 (dd, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 0,92 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H).

*Etape 4 : (3R)-3-((2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)méthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle (Préparation 6)*

20 On a ajouté de la PPh<sub>3</sub> (1,5 eq) à température ambiante sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 3 (100 mg, 0,27 mmol) et de (3R)-3-(hydroxyméthyl)pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (1,5 eq) dans du THF (5 mL). On a laissé le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 10 minutes puis on l'a refroidi dans un bain de glace avant d'ajouter du DEAD (1,5 eq). Le bain de glace a été retiré et l'on a laissé le mélange réactionnel sous agitation pendant 25 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel a été concentré sous vide et le résidu purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (122 mg, 0,214 mmol, 80%) sous forme d'une huile limpide.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,51 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,51 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 3,43 (s, 9H), 2,66 (s, 3H),

- 22 -

2,56 (s, 3H), 1,88 (d, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,47 - 1,19 (m, 7H), 0,99 - 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

*Etape 5 : 2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-4-[(3R)-pipéridin-3-ylméthoxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 7)*

5 On a ajouté du TFA (3 mL) sous N<sub>2</sub> à température ambiante à une solution du composé obtenu à l'Etape 4 (78 mg, 0,137 mmol) dans du DCM (5 mL) et agité le tout pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a été chargé directement dans une colonne scx-2 (10 g), lavé avec du MeOH et du DCM et élué avec une solution de NH<sub>3</sub> 1N dans du MeOH. Les fractions ont été concentrées sous vide et le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant une solution de NH<sub>3</sub> 2N dans du MeOH et du DCM comme éluant pour donner 10 le produit désiré (18 mg, 0,024 mmol, 17%) sous forme d'un solide blanc.

15 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 4,30 (qd, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,84 (dt, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,79 (dd, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,02 (m, 3H).

15 LC/MS (procédé A) : RT = 1,35 min ; m/z = 338 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 20 : 4-[2-méthyl-4-(1-phényléthoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 4-(4-chloro-2-méthyl-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine*

20 En partant de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0,91 g, 2,42 mmol) et de 4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,257 g, 0,659 mmol, 27%) a été obtenu sous 25 forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (t, 2H), 6,74 - 6,63 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,66 (dd, 2H), 2,76 (s, 3H), 0,99 - 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 2,16 min ; m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>

- 23 -

*Etape 2 : 4-[2-méthyl-4-(1-phényléthoxy)-7-{[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (100 mg, 0,25 mmol) et de 1-phényléthan-1-ol (1,3 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 2**, le produit (107 mg, 0,224 mmol, 90%) a été obtenu sous forme d'une huile.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,38 min ;  $m/z$  = 476 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 4-[2-méthyl-4-(1-phényléthoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (107 mg, 0,224 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 4**, le produit désiré (40 mg, 0,115 mmol) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 6,54 (q, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,76 (d, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,09 min ;  $m/z$  = 346 [M+H]<sup>+</sup>

Les **Exemples 1-28** dans le **Tableau 1** suivant ont été préparés par des procédés exposés dans le **Mode Opératoire Général I-III** en utilisant des esters boroniques et des alcools appropriés disponibles dans le commerce. Les composés de l'**Exemple 1, 6, 20** sont également inclus.

Tableau 1 : Données de HRMS (TOF, ESI)

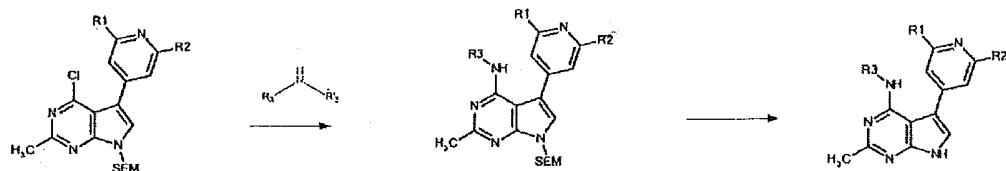
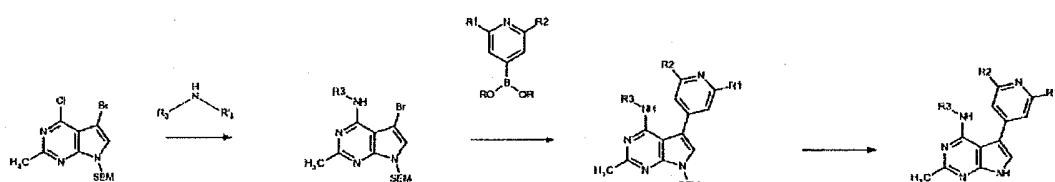
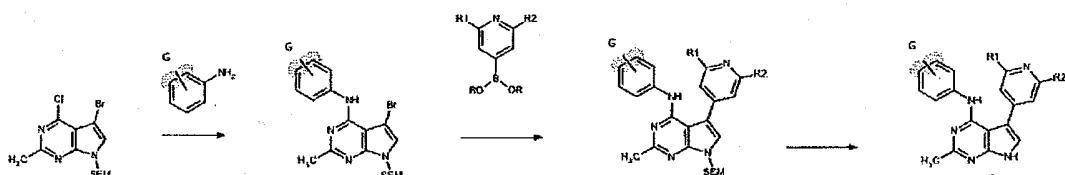
Exemple	Structure	Formule Mol	Masse Exacte Calculée	m/z trouvé	Produit d'addition
1	4-méthoxy-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine	C13 H12 N4 O	240,1011	241,1082	[M + H] <sup>+</sup>

2	4-(4-méthoxy-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C13 H13 N5 O	255,1120	256,1196	[M + H] <sup>+</sup>
3	5-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-méthoxy-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C13 H11 F N4 O	258,0917	259,0996	[M + H] <sup>+</sup>
4	4-méthoxy-2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C14 H14 N4 O	254,1168	255,1238	[M + H] <sup>+</sup>
5	2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-4-(thiophén-3-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C18 H16 N4 O S	336,1045	337,1129	[M + H] <sup>+</sup>
6	2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-4-[(3 <i>R</i> )-pipéridin-3-ylméthoxy]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C19 H23 N5 O	337,1903	338,1982	[M + H] <sup>+</sup>
7	4-(cyclopropylméthoxy)-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C16 H16 N4 O	280,1324	281,1400	[M + H] <sup>+</sup>
8	4-(2-cyclopropyléthoxy)-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C17 H18 N4 O	294,1481	293,1409	[M - H] <sup>-</sup>
9	4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)éthoxy]-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C22 H19 N5 O	369,1590	370,1657	[M + H] <sup>+</sup>
10	2-méthyl-4-(2-phényléthoxy)-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C20 H18 N4 O	330,1481	331,1547	[M + H] <sup>+</sup>

11	4-(benzyloxy)-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C19 H16 N4 O	316,1324	317,1391	[M + H] <sup>+</sup>
12	2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C18 H21 N5 O	323,1746	324,1818	[M + H] <sup>+</sup>
13	2-méthyl-4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C19 H23 N5 O	337,1903	338,1975	[M + H] <sup>+</sup>
14	2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-4-(tétrahydrofuran-2-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C17 H18 N4 O <sub>2</sub>	310,1430	311,1508	[M + H] <sup>+</sup>
15	4-(cyclopentylméthoxy)-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C18 H20 N4 O	308,1637	309,1711	[M + H] <sup>+</sup>
16	2-méthyl-4-[(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl) méthoxy]-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine	C17 H15 N5 O <sub>2</sub>	321,1226	322,1299	[M + H] <sup>+</sup>
17	4-[2-méthyl-4-(thiophén-3-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5 O <sub>S</sub>	337,0997	338,1068	[M + H] <sup>+</sup>
18	4-[2-méthyl-4-(1,3-thiazol-5-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C16 H14 N6 O <sub>S</sub>	338,0950	339,1025	[M + H] <sup>+</sup>
19	4-[2-méthyl-4-(thiophén-2-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5 O <sub>S</sub>	337,0997	338,1072	[M + H] <sup>+</sup>

20	4-[2-méthyl-4-(1-phényléthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H19 N5 O	345,1590	346,1654	[M + H] <sup>+</sup>
21	4-{2-méthyl-4-[2-(4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl)éthoxy]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H18 N6 O S	366,1263	367,1343	[M + H] <sup>+</sup>
22	4-[2-méthyl-4-(pyridin-3-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H16 N6 O	332,1386	333,1453	[M + H] <sup>+</sup>
23	4-[2-méthyl-4-(pyridin-4-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H16 N6 O	332,1386	333,1452	[M + H] <sup>+</sup>
24	4-(4-{{5-(4-fluorophényl)-1,2-oxazol-3-yl)méthoxy}-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C22 H17 F N6 O2	416,1397	417,1459	[M + H] <sup>+</sup>
25	4-({{5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-yl}oxy)méthyl)benzonitrile	C20 H16 N6 O	356,1386	357,1464	[M + H] <sup>+</sup>
26	4-{{4-[(4-méthoxybenzyl)oxy]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C20 H19 N5 O2	361,1539	360,1463	[M - H] <sup>-</sup>
27	4-(2-méthyl-4-{{4-(propan-2-yl)benzyl}oxy}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C22 H23 N5 O	373,1903	374,1972	[M + H] <sup>+</sup>
28	4-[2-méthyl-4-(1,3-thiazol-4-ylméthoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C16 H14 N6 O S	338,0950	339,1019	[M + H] <sup>+</sup>

- 27 -

**Mode Opératoire Général IV****Mode Opératoire Général V****Mode Opératoire Général VI****Dans les Modes Opératoires Généraux IV, V et VI :**

5

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, étant entendu que Cy<sub>1</sub> et Cy<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle,
- R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,

- G représente un groupe sélectionné parmi la liste de substituants définie dans la formule (I), étant entendu que le phényle peut être substitué par de 1 à 4 groupes G indépendants.

**Exemple 30 :** 4-[2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

5      *Etape 1 : 4-[2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine (Préparation 8)*

On a ajouté de la pyrrolidine (3 eq) à une solution de 4-(4-chloro-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine (**Exemple 20, Etape 1**) (50 mg, 0,128 mmol) dans du THF (3 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 90 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 10 1 heure (réaction surveillée par LC-MS). Le mélange réactionnel a été dilué avec du DCM (10 mL) et de l'eau (10 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide pour donner le produit désiré (58 mg, >100%). La pureté a été estimée à environ 90% par LCMS. Le composé a été utilisé sans autre 15 purification.

LC/MS (procédé A) : RT = 2,08 min ; m/z = 425 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 2 : 4-[2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (58 mg) et en suivant le mode opératoire décrit 20 dans la **Préparation 4**, le produit désiré (23 mg, 0,078 mmol, 61% en deux étapes) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ : 11,71 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,56 – 6,44 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,72 – 1,63 (m, 4H)

- 29 -

Exemple 32 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

*Etape 1 : N-benzyl-5-bromo-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

- 5 En partant de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Exemple 1, Etape 1) (1 g, 2,65 mmol) et de phénylméthanamine (4 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 8. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (1,08 g, 2,41 mmol, 91%) sous forme d'une huile limpide.
- 10 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,55 (s, 1H), 7,49 – 7,26 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,99 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
- LC/MS (procédé A) : RT = 2,95 min ;  $m/z$  = 449 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

- 15 En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,702 g, 1,57 mmol) et de 4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 3, le produit désiré (0,335 g, 0,727 mmol, 46%) a été obtenu sous forme d'une huile brun clair.
- RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,97 (dd, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 5H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,77 (d, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,98 – 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
- LC/MS (procédé A) : RT = 2,33 min ;  $m/z$  = 461 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

- En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,335 g, 0,727 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 4, le produit désiré (51 mg, 0,154 mmol, 21%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,73 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 4H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 6,60 – 6,49 (m, 2H), 5,92 (d, 3H), 4,70 (d, 2H), 2,42 (s, 3H).

LC/MS (procédé A) : RT = 1,65 min ;  $m/z$  = 331 [M+H] $^+$

**Exemple 52 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine**

*Etape 1 : 5-bromo-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine*

En partant de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**Exemple 1, Etape 1**) (1,2 g, 3,19 mmol) et de (2,6-difluorophényl)méthanamine (4 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 8**. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit désiré sous forme d'une huile limpide. RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,46 (tt, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,92 (d, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 2,96 min ;  $m/z$  = 485 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (1 g, 2,07 mmol) et de 4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,422 g, 0,849 mmol, 41%) a été obtenu sous forme d'une huile brun clair.

RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,99 (dd, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 6,61 – 6,53 (m, 2H), 6,05 (d, 3H), 5,57 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,32 min ;  $m/z$  = 497 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,422 g, 0,849 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 4**, le produit (0,104 g, 0,284 mmol, 33%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,74 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,37 (tt, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 6,54 – 6,45 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,85 (t, 1H), 4,77 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,96 min ;  $m/z$  = 367 [M+H] $^+$

Exemple 129 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-phényl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

*Etape 1 : 5-bromo-2-méthyl-N-phényl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Préparation 9)*

On a ajouté de l'aniline (1,2 eq) puis du *t*-BuOK (2 eq) à température ambiante sous N<sub>2</sub> à une solution de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Exemple 1, Etape 1) (0,2 g, 0,53 mmol) dans du DMF (2 mL).

Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (10 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,109 g, 0,251 mmol, 47%) sous forme d'une huile limpide.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,68 min ;  $m/z$  = 433 [M+H] $^+$

*Etape 2 : N-[4-[2-méthyl-4-(phénylamino)-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,109 g, 0,251 mmol) et de *N*-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 3, le produit (0,118 g, 0,215 mmol, 86%) a été obtenu sous forme d'une huile limpide.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,68 min ;  $m/z$  = 547 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-phényl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,118 g, 0,215 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 7, le produit désiré (37 mg, 0,117 mmol, 54%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

- 32 -

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,00 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,87 min ;  $m/z$  = 317 [M+H] $^+$

5 Les Exemples 29-146 dans le Tableau 2 suivant ont été préparés par des procédés exposés dans le Mode Opératoire Général IV-VI en utilisant des esters boroniques et des amines appropriés disponibles dans le commerce. Les composés de l'Exemple 30, 32, 129 sont également inclus.

Tableau 2 : Données de HRMS (TOF, ESI)

Exemple	Structure	Formule Mol	Masse Exacte Calculée	m/z trouvé	Produit d'addition
29	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N,N,2-triméthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C14 H16 N6	268,1436	269,1519	[M + H] $^+$
30	4-[2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C16 H18 N6	294,1593	295,1672	[M + H] $^+$
31	4-{4-[3-(diméthylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H23 N7	337,2015	338,2085	[M + H] $^+$

32	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H18 N6	330,1593	331,1661	[M + H] <sup>+</sup>
33	4-[2-méthyl-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H21 N7	323,1858	324,1932	[M + H] <sup>+</sup>
34	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(pyridin-3-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H17 N7	331,1545	332,1612	[M + H] <sup>+</sup>
35	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(furan-3-ylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 O	320,1386	321,1466	[M + H] <sup>+</sup>
36	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(thiophén-3-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 S	336,1157	337,1231	[M + H] <sup>+</sup>

- 34 -

37	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(thiophén-2-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 S	336,1157	337,1222	[M + H] <sup>+</sup>
38	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)méthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H18 N8	334,1654	335,1722	[M + H] <sup>+</sup>
39	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(1,3-thiazol-2-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C16 H15 N7 S	337,1110	338,1179	[M + H] <sup>+</sup>
40	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(1,3-thiazol-4-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C16 H15 N7 S	337,1110	338,1189	[M + H] <sup>+</sup>
41	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(1,3-thiazol-5-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C16 H15 N7 S	337,1110	338,1179	[M + H] <sup>+</sup>

42	<i>N</i> -benzyl-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H17 N5	315,1484	316,1547	[M + H] <sup>+</sup>
43	<i>N</i> -benzyl-2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 N5	329,1640	330,1709	[M + H] <sup>+</sup>
44	2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)- <i>N</i> -(thiophén-3-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H15 N5 S	321,1048	322,1121	[M + H] <sup>+</sup>
45	2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)- <i>N</i> -(thiophén-3-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H17 N5 S	335,1205	336,1283	[M + H] <sup>+</sup>
46	2-méthyl- <i>N</i> -[(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl)méthyl]-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 O	320,1386	321,1450	[M + H] <sup>+</sup>

47	2-méthyl- <i>N</i> -[(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl) méthyl]-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H18 N6 O	334,1542	335,1613	[M + H] <sup>+</sup>
48	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(cyclohexylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo [2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H24 N6	336,2062	337,2134	[M + H] <sup>+</sup>
49	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(1-phénylethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344,1749	345,1814	[M + H] <sup>+</sup>
50	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(3-fluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H17 F N6	348,1499	349,1567	[M + H] <sup>+</sup>
51	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-fluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H17 F N6	348,1499	347,1430	[M - H] <sup>-</sup>

52	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	366,1405	365,1341	[M - H] <sup>-</sup>
53	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(pyridin-2-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H17 N <sub>7</sub>	331,1545	330,1471	[M - H] <sup>-</sup>
54	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H17 F N <sub>6</sub>	348,1499	347,1416	[M - H] <sup>-</sup>
55	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O	360,1699	359,1611	[M - H] <sup>-</sup>
56	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(2-méthylbenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H <sub>20</sub> N <sub>6</sub>	344,1749	343,1675	[M - H] <sup>-</sup>

57	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-chlorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H17 Cl N6	364,1203	363,1139	[M - H] <sup>-</sup>
58	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-chloro-6-méthylbenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 Cl N6	378,1360	377,1292	[M - H] <sup>-</sup>
59	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl)méthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C17 H17 N7 O	335,1495	334,1417	[M - H] <sup>-</sup>
60	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(3-méthylpyridin-2-yl)méthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H19 N7	345,1702	344,1630	[M - H] <sup>-</sup>
61	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-dichlorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 Cl <sub>2</sub> N6	398,0813	397,0746	[M - H] <sup>-</sup>

62	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 Cl F N6	382,1109	381,1045	[M - H] <sup>-</sup>
63	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,4-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F2 N6	366,1405	365,1323	[M - H] <sup>-</sup>
64	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[2-(trifluorométhyl)benzyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H17 F3 N6	398,1467	397,1402	[M - H] <sup>-</sup>
65	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(cyclopropylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C16 H18 N6	294,1593	293,1535	[M - H] <sup>-</sup>
66	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[1-(pyridin-2-yl)éthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H19 N7	345,1702	344,1636	[M - H] <sup>-</sup>

- 40 -

67	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(1 <i>S</i> )-1-phényléthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344,1749	343,1688	[M - H] <sup>-</sup>
68	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(1 <i>R</i> )-1-phényléthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344,1749	343,1680	[M - H] <sup>-</sup>
69	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 F N6 O	378,1604	377,1534	[M - H] <sup>-</sup>
70	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-méthylbenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 F N6	362,1655	361,1593	[M - H] <sup>-</sup>
71	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(3-fluoropyridin-2-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H16 F N7	349,1451	348,1370	[M - H] <sup>-</sup>

72	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(1 <i>H</i> -indol-6-ylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H19 N7	369,1702	368,1629	[M - H] <sup>-</sup>
73	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-(2,3,5-trifluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H15 F3 N6	384,1310	383,1246	[M - H] <sup>-</sup>
74	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,3-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F2 N6	366,1405	365,1328	[M - H] <sup>-</sup>
75	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)benzyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H16 F4 N6	416,1373	415,1297	[M - H] <sup>-</sup>
76	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(1 <i>R</i> )-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-1-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6	356,1749	355,1685	[M - H] <sup>-</sup>

77	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(1 <i>S</i> )-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-1-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6	356,1749	355,1677	[M - H] <sup>-</sup>
78	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-{[3-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F3 N7	399,1419	398,1370	[M - H] <sup>-</sup>
79	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-éthoxybenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H22 N6 O	374,1855	373,1783	[M - H] <sup>-</sup>
80	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[2-méthoxy-6-(trifluorométhyl)benzyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H19 F3 N6 O	428,1572	427,1491	[M - H] <sup>-</sup>
81	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,3-dichlorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 Cl2 N6	398,0813	397,0744	[M - H] <sup>-</sup>

- 43 -

82	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[1-(2,6-difluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H18 F2 N6	380,1561	379,1500	[M - H] <sup>-</sup>
83	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H22 N6	334,1906	333,1845	[M - H] <sup>-</sup>
84	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(4-fluoro-2-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 F N6 O	378,1604	377,1540	[M - H] <sup>-</sup>
85	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(1 <i>R</i> )-1-(2-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H22 N6 O	374,1855	373,1791	[M - H] <sup>-</sup>
86	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(1 <i>R</i> )-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 F N6	362,1655	361,1593	[M - H] <sup>-</sup>

- 44 -

87	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(5-(pyridin-2-yl)thiophén-2-yl)méthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C22 H19 N7 S	413,1423	412,1358	[M - H] <sup>-</sup>
88	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[(3-phényl-1,2-oxazol-5-yl)méthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C22 H19 N7 O	397,1651	396,1584	[M - H] <sup>-</sup>
89	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[2-(trifluorométhoxy)benzyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H17 F3 N6 O	414,1416	413,1342	[M - H] <sup>-</sup>
90	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(benzyloxy)cyclohexyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H19 N7 O	428,2325	427,2252	[M - H] <sup>-</sup>
91	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C22 H22 N6	370,1906	369,1829	[M - H] <sup>-</sup>

- 45 -

92	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,5-dichlorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 Cl2 N6	398,0813	397,0746	[M - H] <sup>-</sup>
93	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-cyclohexyl-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H22 N6	322,1906	321,1830	[M - H] <sup>-</sup>
94	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3-chloro-2-méthylbenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H19 Cl N6	378,1360	377,1288	[M - H] <sup>-</sup>
95	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(3,5-diméthyl-1,2-oxazol-4-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H19 N7 O	349,1651	348,1587	[M - H] <sup>-</sup>
96	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H20 N6	356,1749	355,1680	[M - H] <sup>-</sup>

97	4-[2-méthyl-4-(3-méthylpipéridin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H22 N6	322,1906	323,1978	[M - H] <sup>+</sup>
98	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(3-méthoxypyridin-2-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H19 N7 O	361,1651	362,1728	[M - H] <sup>+</sup>
99	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6	356,1749	357,1823	[M + H] <sup>+</sup>
100	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C15 H15 F3 N6	336,1310	335,1250	[M - H] <sup>+</sup>
101	4-[4-(3-azaspiro[5,5]undéc-3-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H28 N6	376,2375	375,2309	[M - H] <sup>+</sup>

102	4-[2-méthyl-4-(8-méthyl-2-azaspiro[4,5]déc-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H28 N6	376,2375	377,2441	[M - H] <sup>+</sup>
103	4-[2-méthyl-4-(2-phénylazétidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H20 N6	356,1749	357,1821	[M - H] <sup>+</sup>
104	4-[2-méthyl-4-(octahydroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H26 N6	362,2219	363,2285	[M - H] <sup>+</sup>
105	4-{2-méthyl-4-[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H19 F3 N6	376,1623	375,1563	[M - H] <sup>-</sup>
106	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2-méthoxyphénylethyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H22 N6 O	374,1855	375,1920	[M - H] <sup>+</sup>

107	4-{2-méthyl-4-[2-(trifluorométhyl)pyrrolidin-1-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C17 H17 F3 N6	362,1467	363,1528	[M - H] <sup>+</sup>
108	4-[4-(6,7-dihydrothiéno[3,2- <i>c</i> ]pyridin-5(4 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H18 N6 S	362,1314	363,1393	[M - H] <sup>+</sup>
109	4-[4-(2-azaspiro[3,5]non-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H24 N6	348,2062	347,1993	[M - H] <sup>+</sup>
110	4-{2-méthyl-4-[(4 <i>aR</i> ,8 <i>aR</i> )-octahydroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C21 H26 N6	362,2219	361,2154	[M - H] <sup>+</sup>
111	4-{2-méthyl-4-[(4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i> )-octahydroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C21 H26 N6	362,2219	361,2145	[M - H] <sup>+</sup>

112	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6 O	372,1699	373,1761	[M - H] <sup>+</sup>
113	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[1-(3-méthoxypyridin-2-yl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H21 N7 O	375,1808	376,1876	[M - H] <sup>+</sup>
114	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C21 H21 N7	371,1858	370,1786	[M - H] <sup>+</sup>
115	4-{4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C19 H17 F2 N7	381,1513	382,1556	[M - H] <sup>+</sup>
116	4-{4-[(2-fluoro-6-méthoxybenzyl)amino]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C20 H20 F N7 O	393,1713	394,1774	[M - H] <sup>+</sup>

117	4-(4-[(1 <i>S</i> )-1-(2-méthoxyphényl)éthyl]amino)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridine-2,6-diamine	C21 H23 N7 O	389,1964	390,2023	[M - H] <sup>+</sup>
118	4-{4-[(1 <i>R</i> )-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-1-ylamino]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C21 H21 N7	371,1858	372,1936	[M - H] <sup>+</sup>
119	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(3,5-difluoropyridin-4-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H15 F2 N7	367,1357	368,1421	[M - H] <sup>+</sup>
120	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)- <i>N</i> ,2-diméthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H18 F2 N6	380,1561	381,1629	[M - H] <sup>+</sup>
121	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[1-(3-fluoropyridin-2-yl)propyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H20 F N7	377,1764	378,1836	[M - H] <sup>+</sup>

122	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-[(1 <i>S</i> )-1-(3-fluoropyridin-2-yl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H18 F N7	363,1608	364,1636	[M - H] <sup>+</sup>
123	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2-difluoro-2-phényléthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H18 F2 N6	380,1561	381,1635	[M - H] <sup>+</sup>
124	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[2-(pyridin-2-yl)éthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H19 N7	345,1702	346,1767	[M - H] <sup>+</sup>
125	4-{4-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine + 4-{4-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H22 N6 O	338,1855	339,1931	[M - H] <sup>+</sup>
126	4-{4-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine + 4-{4-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C18 H23 N7 O	353,1964	354,2044	[M - H] <sup>+</sup>

127	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H18 N6 O2	374,1491	375,1494	[M - H] <sup>+</sup>
128	4-{4-[(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)amino]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C20 H19 N7 O2	389,1600	390,1593	[M - H] <sup>+</sup>
129	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-phényl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H16 N6	316,1436	317,1458	[M - H] <sup>+</sup>
130	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-N-[2-(trifluorométhyl)phényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H15 F3 N6	384,1310	385,1326	[M - H] <sup>+</sup>
131	4-(2-méthyl-4-{{2-(trifluorométhyl)phényl]amino}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C19 H16 F3 N7	399,1419	400,1434	[M - H] <sup>+</sup>

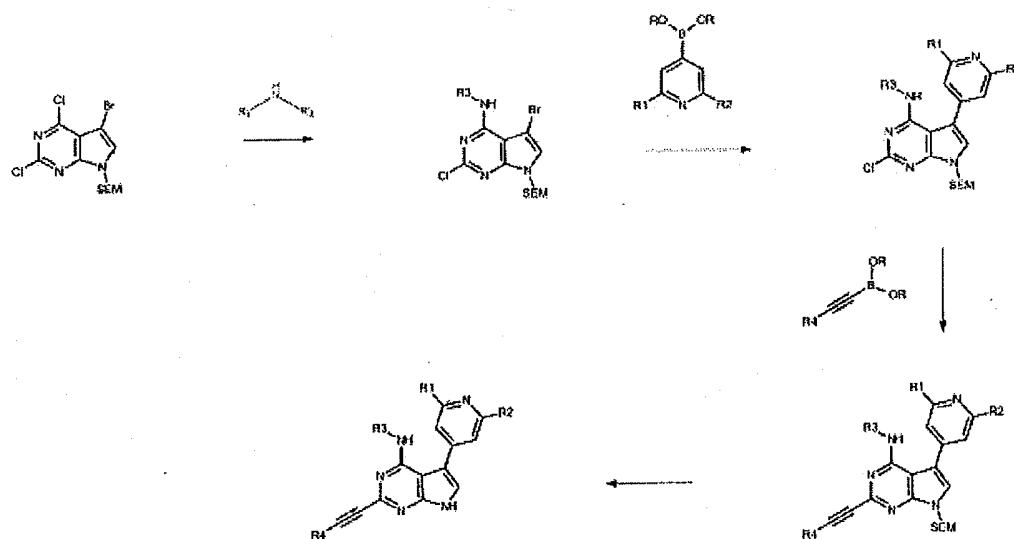
132	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H16 N6 O2	360,1335	361,1332	[M - H] <sup>+</sup>
133	4-[4-(4-méthoxypipéridin-1-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H22 N6 O	338,1855	339,1871	[M - H] <sup>+</sup>
134	4-[2-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C16 H18 N6 O	310,1542	311,1565	[M - H] <sup>+</sup>
135	4-[4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H18 N8	346,1654	347,1663	[M - H] <sup>+</sup>
136	4-[4-(7,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-6(5 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H18 N8	358,1654	359,1659	[M - H] <sup>+</sup>

137	4-[2-méthyl-4-(2-méthylmorpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H20 N6 O	324,1699	323,1544	[M - H] <sup>+</sup>
138	4-[4-(3-méthoxypipéridin-1-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H22 N6 O	338,1855	339,1855	[M - H] <sup>+</sup>
139	4-[4-(4-méthoxypipéridin-1-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C18 H23 N7 O	353,1964	354,1972	[M - H] <sup>+</sup>
140	4-[2-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C16 H19 N7 O	325,1651	326,1724	[M - H] <sup>+</sup>
141	4-[4-(5,6-dihydroimidazo[1,2- <i>a</i> ]pyrazin-7(8 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C18 H19 N9	361,1763	362,1764	[M - H] <sup>+</sup>

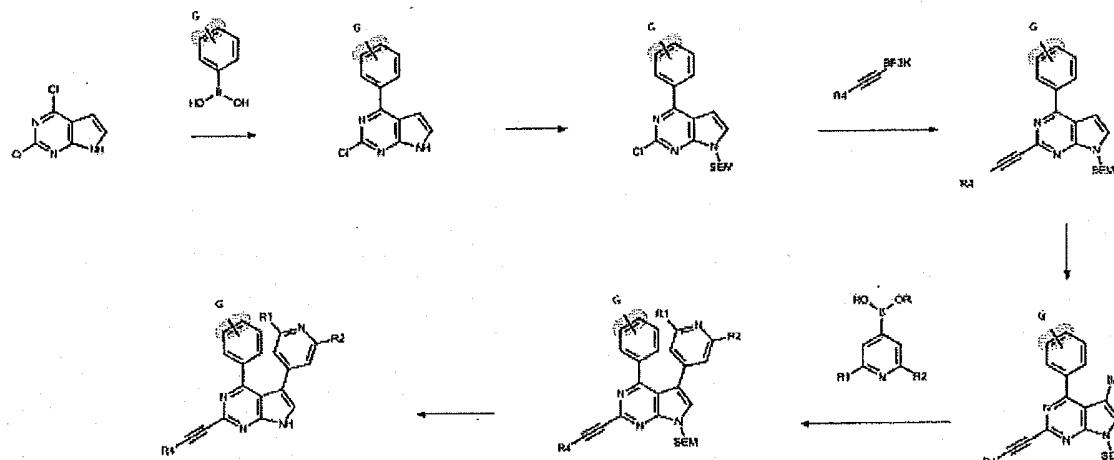
142	4-[4-(7,8-dihydropyrido[3,4- <i>b</i> ]pyrazin-6(5 <i>H</i> )-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C19 H19 N9	373,1763	374,1760	[M - H] <sup>+</sup>
143	4-[2-méthyl-4-(2-méthylmorpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C17 H21 N7 O	339,1808	340,1845	[M - H] <sup>+</sup>
144	4-[4-(3-méthoxypipéridin-1-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C18 H23 N7 O	353,1964	354,1978	[M - H] <sup>+</sup>
145	<i>N</i> -[2-méthoxy-6-(trifluorométhyl)benzyl]-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H18 F3 N5 O	413,1463	414,1468	[M - H] <sup>+</sup>
146	<i>N</i> -[2-méthoxy-6-(trifluorométhyl)benzyl]-2-méthyl-5-(2-méthylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C22 H20 F3 N5 O	427,1620	428,1633	[M - H] <sup>+</sup>

- 56 -

## Mode Opératoire Général VII

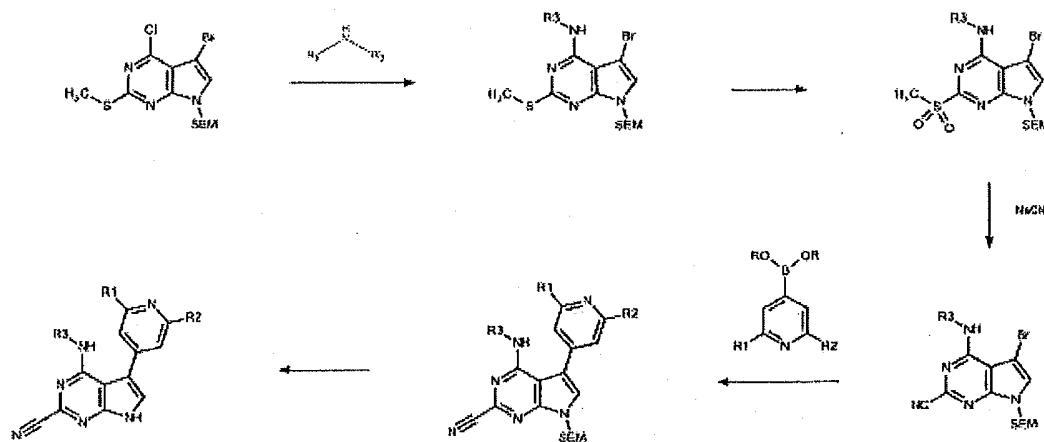


## Mode Opératoire Général VIII

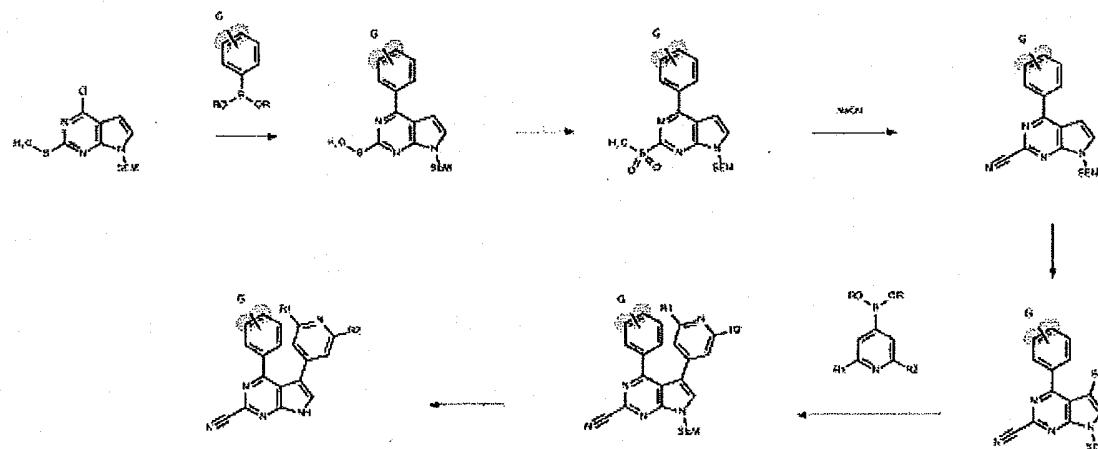


- 57 -

## Mode Opératoire Général IX



## Mode Opératoire Général X



Dans les Modes Opératoires Généraux VII, VIII, IX et X :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, étant entendu que Cy<sub>1</sub> et Cy<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle,
- 5 et R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupe cycloalkyle,
- 10 - G représente un groupe sélectionné parmi la liste de substituants définie dans la formule (I), étant entendu que le phényle peut être substitué par de 1 à 4 groupes G indépendants.

**Exemple 148 :** 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-éthynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

15 *Etape 1 : 5-bromo-2-chloro-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant de 5-bromo-2,4-dichloro-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (préparée selon le mode opératoire décrit dans WO2007/104944) (1 g, 2,52 mmol) et de (2,6-difluorophényl)méthanamine (2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 8**. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (1,25 g, 2,48 mmol, 98%) sous forme d'une huile limpide.

LC/MS (procédé B) : RT = 3,0 min ; m/z = 505 [M+H]<sup>+</sup>

25 *Etape 2 : N-[4-(2-chloro-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino)-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (1,25 g, 2,48 mmol) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,2 eq) et

en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (1,063 g, 1,72 mmol, 69%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  9,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (tt, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,78 (t, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,82 (d, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,98 – 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,71 min ;  $m/z$  = 617 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 4-[2-[2-(tert-butyldiméthylsilyl)éthynyl]-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino]-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*  
**(Préparation 10)**

Le composé obtenu à l'Etape 2 (0,5 g, 0,81 mmol) et du *tert*-butyldiméthyl[2-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)éthynyl]silane (1,2 eq) ont été dissous dans du 1,4-dioxane (10 mL) sous N<sub>2</sub>. On a ajouté une solution aq. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (1 mL) et du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0,08 mmol) et le mélange résultant a été dégazé sous N<sub>2</sub> pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été chauffé à 160 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été filtré à travers un tampon de célite. Le filtrat a été dilué avec de l'eau (10 mL) et de l'EtOAc (50 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,379 g) sous forme d'une huile jaune. La pureté a été estimée à environ 50% par LCMS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

LC/MS (procédé A) : RT = 2,84 min ;  $m/z$  = 621 [M+H] $^+$

*Etape 4 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-éthynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,379 g) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 4**, le produit désiré (13 mg, 0,003 mmol) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,19 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,19 (q, 2H), 6,62 – 6,54 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,86 (d, 2H), 4,06 (s, 1H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,99 min ;  $m/z$  = 377 [M+H] $^+$

- 60 -

**Exemple 153 : 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant de 2,4-dichloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 5,32 mmol) et d'acide (1,3-benzodioxol-5-yl)boronique (1,05 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (1,45 g, 3,84 mmol) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle. La pureté a été estimée à environ 70% par LCMS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,2 min ;  $m/z$  = 274 [M+H]<sup>+</sup>

10 *Etape 2 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-chloro-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (1,45 g, 3,84 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 1**, le produit désiré (1,005 g, 2,49 mmol, 65%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

15 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,92 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,73 – 3,53 (m, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,57 min ;  $m/z$  = 404 [M+H]<sup>+</sup>

20 *Etape 3 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,45 g, 1,11 mmol) et de (2-cyclopropyl-éthyn-1-yl)-trifluoroborate de potassium (préparé d'après *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3272-3275) (1,4 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 10**, le produit désiré (0,22 g, 0,512 mmol, 46%) a été obtenu sous forme d'une huile rouge.

25 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,95 (dd, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,26 – 7,03 (m, 2H), 6,27 – 6,18 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 6H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,61 min ;  $m/z$  = 434 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 4 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-bromo-2-(cyclopropyléthynyl)-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 11)*

On a ajouté du NBS (1,05 eq) 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 3 (0,22 g, 0,512 mmol) dans du DMF (10 mL) et l'on a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,147 g, 0,286 mmol, 56%) sous forme d'une huile brune.

10 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 1,69 (tt, 1H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,95 – 0,86 (m, 4H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,64 min ; m/z = 512 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 5 : N-[4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-7-[{2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,110 g, 0,21 mmol) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (96 mg, 0,153 mmol, 71%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

20 LC/MS (procédé B) : RT = 1,63 min ; m/z = 626 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 6 : 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 5 (96 mg, 0,153 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit désiré (34 mg, 0,083 mmol, 54%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

25 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 12,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,15 (t, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,04 – 5,98 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 1,63 (tt, 1H), 1,07 – 0,90 (m, 2H), 0,91 – 0,79 (m, 2H).

30 LC/MS (procédé B) : RT = 0,99 min ; m/z = 396 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 157 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile**

*Etape 1 : 5-bromo-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-2-(méthylsulfanyl)-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

- 5 En partant de 5-bromo-4-chloro-2-(méthylsulfanyl)-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (préparée selon le mode opératoire décrit dans WO2007/104944) (0,77 g, 1,88 mmol) et de 2,6-difluorobenzylamine (3 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 8**, le produit désiré (0,856 g, 1,66 mmol, 88%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle.
- 10 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,49 (m, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,94 (d, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
- LC/MS (procédé B) : RT = 1,7 min ;  $m/z$  = 515 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 5-bromo-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-2-méthanesulfonyl-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Préparation 12)*

- 15 On a ajouté du mCBPA (2,5 eq) par portions à 0°C sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 1 (0,856 g, 1,66 mmol) dans du DCM (20 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la même température pendant 1 heure avant de le laisser se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) et du DCM (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide pour donner le produit (0,831 g, 1,51 mmol, 92%) sous forme d'une huile jaune. Le composé a été utilisé sans autre purification.
- 20 LC/MS (procédé B) : RT = 1,53 min ;  $m/z$  = 549 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 5-bromo-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino]-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile (Préparation 13)*

- 25 On a ajouté du cyanure de sodium (2,5 eq) sous N<sub>2</sub> à température ambiante à une solution du composé obtenu à l'Etape 2 (0,660 g, 1,11 mmol) dans du DMF (15 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 90 °C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à la température ambiante, dilué avec de l'eau (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La

phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,453 g, 0,916 mmol, 76%) sous forme d'une huile limpide.

5 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,93 (d, 2H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 2,94 min ; m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>

10 *Etape 4 : N-[4-(2-cyano-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino]-7-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,225 g, 0,46 mmol) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,135 g, 1,51 mmol, 49%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

15 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,84 (d, 2H), 3,63 (t, 2H), 0,99 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 2,98 min ; m/z = 608 [M+H]<sup>+</sup>

20 *Etape 5 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,135 g, 1,51 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit désiré (17 mg, 0,04 mmol) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (tt, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,54 – 6,43 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 4,77 (d, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,03 min ; m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

- 64 -

**Exemple 158 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile**

*Etape 1 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(méthylsulfanyl)-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

5 En partant de 4-chloro-2-(méthylsulfanyl)-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (préparée selon le mode opératoire décrit dans WO2007/104944) (0,411 g, 1,25 mmol) et d'acide (1,3-benzodioxol-5-yl)boronique (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,462 g, 1,11 mmol, 89%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune pâle.

10 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,84 (dd, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,63 min ;  $m/z$  = 416 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

15 En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,462 g, 1,11 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 12**, le produit désiré (0,475 g, 1,06 mmol, 95%) a été obtenu sous forme d'une huile orange pâle.

20 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,19 (d, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé A) : RT = 2,7 min ;  $m/z$  = 448 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile*

25 En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,260 g, 0,58 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 13**, le produit désiré (0,200 g, 0,51 mmol, 87%) a été obtenu sous forme d'une huile sombre.

LC/MS (procédé A) : RT = 2,84 min ;  $m/z$  = 395 [M+H] $^+$

- 65 -

*Etape 4 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-bromo-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,200 g, 0,51 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 11**, le produit désiré (0,183 g, 0,386 mmol, 76%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

5 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,59 min ;  $m/z$  = 473 [M+H] $^+$

*Etape 5 : N-[6-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate de tert-butyle (Préparation 14)*

10 De l'ester *tert*-butylique de l'acide (4-bromo-6-*tert*-butoxycarbonylamino-pyridin-2-yl)-carbamique (préparé selon le mode opératoire décrit dans *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 543-548) (10 g, 25,27 mmol), du bis(pinacolato)dibore (1,5 eq), du Pd(OAc) $_2$  (0,05 eq), du 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (0,05 eq) et du KOAc (3 eq) ont été dissous dans du 1,4-dioxane (160 mL) sous N $_2$  à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité à 80 °C toute une nuit sous N $_2$ . Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à la température ambiante, filtré au travers de célite et lavé avec du 1,4-dioxane chaud. Le solvant a été éliminé sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et du DCM comme éluant pour donner le produit (7,099 g, 16,3 mmol, 63%) sous forme d'un solide blanc cassé.

15 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  8,16 (s large, 2H), 7,92 (s, 2H), 1,54 (s, 18H), 1,34 (s, 12H).

*Etape 6 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile*

20 Le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3** a été appliqué en partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,183 g, 0,386 mmol) et du composé obtenu à l'Etape 5 (1,1 eq). Le mélange réactionnel brut a été concentré sous vide et le résidu dissous dans du DCM (2mL) et du TFA (1,5 mL) en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit désiré (8,4 mg, 0,022 mmol, 6%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  13,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,21 (s, 4H).

- 66 -

LC/MS (procédé B) : RT = 0,92 min ; m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>

Les Exemples 147-158 dans le Tableau 3 suivant ont été préparés par des procédés exposés dans le Mode Opératoire Général VII-X en utilisant des esters boroniques et des amines appropriés disponibles dans le commerce. Les composés de l'Exemple 148, 153, 5 157, 158 sont également inclus.

Tableau 3 : Données de HRMS (TOF, ESI)

Exemple	Structure	Formule Mol	Masse Exacte Calculée	m/z trouvé	Produit d'addition
147	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-cyclopropyl-N-(2,6-difluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	392,1561	391,1494	[M - H] <sup>+</sup>
148	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-éthynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	376,1248	375,1193	[M - H] <sup>+</sup>
149	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-(prop-1-én-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	392,1561	391,1479	[M - H] <sup>+</sup>

- 67 -

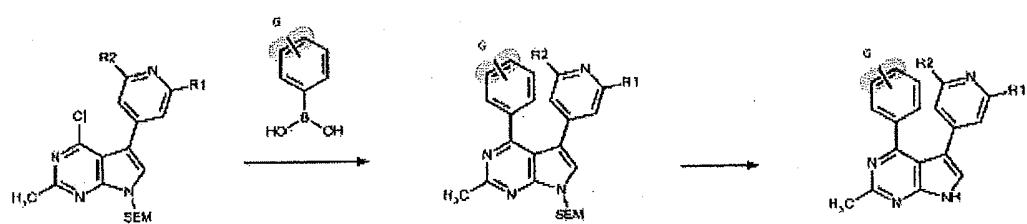
150	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-(propan-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C21 H20 F2 N6	394,1718	393,1650	[M - H] <sup>+</sup>
151	5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-éthényl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C20 H16 F2 N6	378,1405	377,1342	[M - H] <sup>+</sup>
152	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C23 H18 F2 N6	416,1561	417,1618	[M - H] <sup>+</sup>
153	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C23 H17 N5 O2	395,1382	396,1383	[M - H] <sup>+</sup>
154	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C23 H18 N6 O2	410,1491	411,1546	[M - H] <sup>+</sup>
155	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-éthynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C20 H14 N6 O2	370,1178	371,1182	[M - H] <sup>+</sup>

156	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-éthynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H13 N5 O2	355,1069	356,1108	[M - H] <sup>+</sup>
157	5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine-2-carbonitrile	C19 H13 F2 N7	377,1200	378,1242	[M - H] <sup>+</sup>
158	4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine-2-carbonitrile	C19 H13 N7 O2	371,1131	370,1036	[M - H] <sup>-</sup>

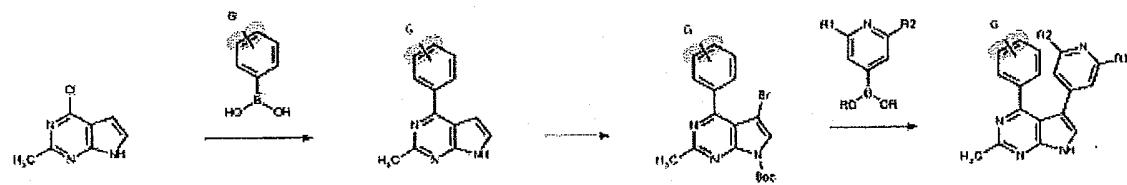
L'Exemple 150 a été préparé à partir de l'Exemple 149 en utilisant le procédé décrit dans la Préparation 5.

- 69 -

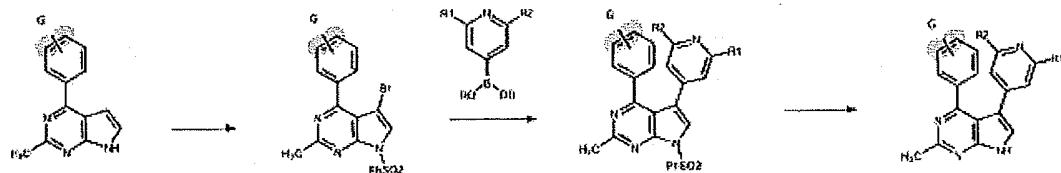
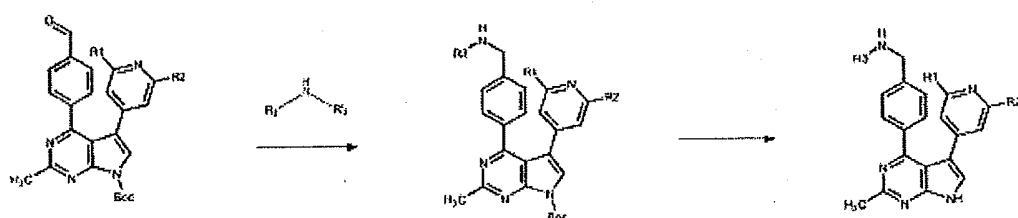
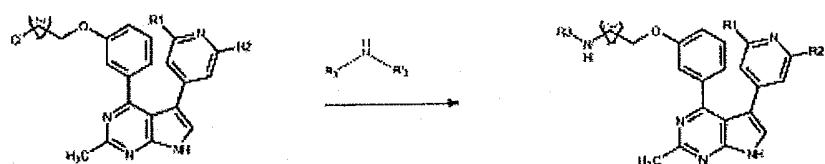
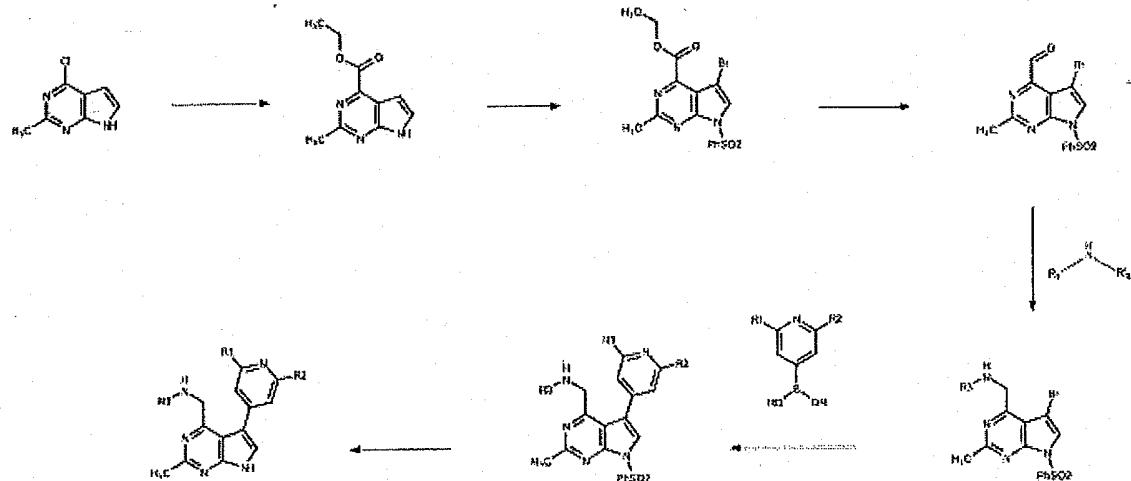
## Mode Opératoire Général XI



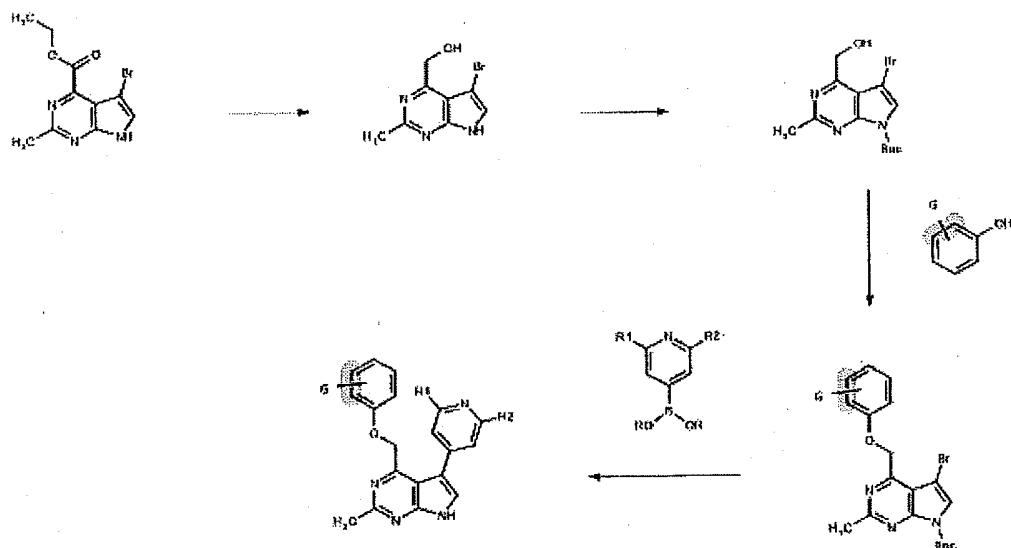
## Mode Opératoire Général XII



- 70 -

**Mode Opératoire Général XIII****Mode Opératoire Général XIV****Mode Opératoire Général XV****Mode Opératoire Général XVI**

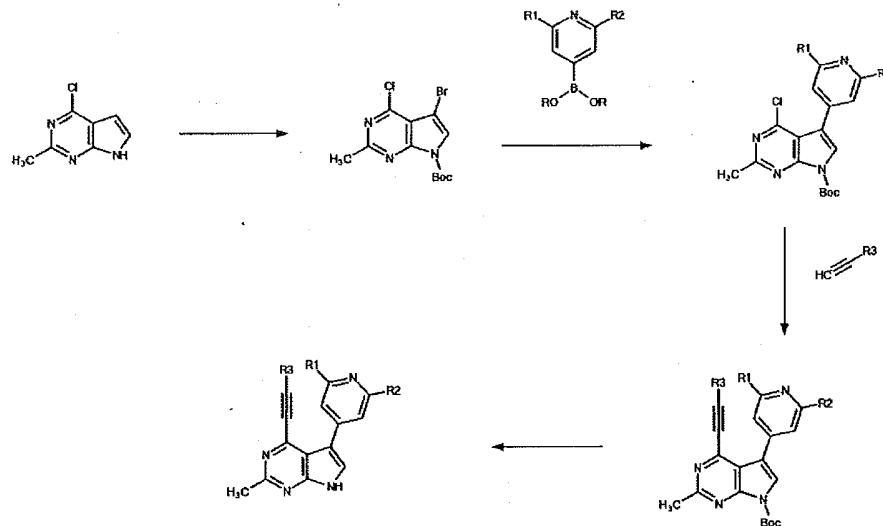
## Mode Opératoire Général XVII



## Dans les Modes Opératoires Généraux XI à XVII :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, étant entendu que Cy<sub>1</sub> et Cy<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, et R'3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 5 ou R<sub>3</sub> et R'3 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,
- G représente un groupe sélectionné parmi la liste de substituants définie dans la formule (I), étant entendu que le phényle peut être substitué par de 1 à 4 groupes G indépendants.

## Mode Opératoire Général XVIII



où R<sub>3</sub> représente un hydrogène, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.

5      **Exemple 162 :** 4-[4-(3-fluoro-5-méthoxyphényle)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

*Etape 1 : N-[4-[4-(3-fluoro-5-méthoxyphényle)-2-méthyl-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle*

En partant de N-[4-(4-chloro-2-méthyl-7-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (préparé selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple 20, *Etape 1* en utilisant du

10      N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate) de *tert*-butyle (100 mg, 0,2 mmol) et de l'acide (3-fluoro-5-méthoxyphényle)boronique (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 3, le produit désiré (104 mg, 0,179 mmol, 88%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

15      RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,5 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,00 – 0,81 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).  
 LC/MS (procédé B) : RT = 1,66 min ; m/z = 580 [M+H]<sup>+</sup>

- 73 -

*Etape 2 : 4-[4-(3-fluoro-5-méthoxyphényl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine (Préparation 15)*

On a ajouté de l'éthérate diéthylique de trifluorure de bore (2 eq) goutte à goutte à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 1 (104 mg, 0,179 mmol) dans du DCM (2 mL) et l'on a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) et du DCM (20 mL). La phase organique a été séparée et concentrée sous vide. Le résidu a été dissous dans du MeCN (2 mL), on a ajouté une solution d'hydroxyde d'ammonium (28% d'ammoniac dans l'eau, 2 mL) et agité le mélange à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été concentrée sous vide et le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique pour donner le produit (8,7 mg, 0,024 mmol, 14%) sous forme d'une poudre jaune pâle.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,89 (ddd, 1H), 6,81 (dt, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,20 – 6,14 (m, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,9 min ; m/z = 350 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 164 : 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 16)*

De la 4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0,511 g, 3,05 mmol) et de l'acide (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)boronique (1,02 eq) ont été dissous dans du THF/eau (10:1, 10 mL) sous N<sub>2</sub>. On a ajouté du carbonate de césum (2 eq) et du Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10% en pds) et le mélange résultant a été dégazé sous N<sub>2</sub> pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été chauffé à 140 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange a été dilué avec de l'eau (150 mL) et le précipité résultant a été recueilli par filtration pour donner le produit (0,88 g, 3,04 mmol, 99%) sous forme d'un solide blanc cassé.

LC/MS (procédé B) ; RT = 1,27 min ; m/z = 290 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 2 : 5-bromo-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle (Préparation 17)*

On a ajouté du NBS (1,1 eq) par portions à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 1 (0,88 g, 3,04 mmol) dans du DMF (15 mL) et l'on a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 2 heures (réaction surveillée par LCMS). On a ajouté du dicarbonate de di-tert-butyle (1,2 eq), de la DMAP (0,01 eq) et de la triméthylamine (2 eq) au mélange et agité l'ensemble toute une nuit sous N<sub>2</sub> à température ambiante. Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'eau (50 mL) et de l'EtOAc (50 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,681 g, 1,45 mmol, 48%) sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,6 min ; m/z = 470 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine (Préparation 18)*

Le composé obtenu à l'Etape 2 (0,681 g, 1,45 mmol) et du N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle (1,1 eq) ont été dissous dans du THF/eau (3:1, 20 mL) sous N<sub>2</sub>. On a ajouté du carbonate de potassium (3 eq) et du Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (10% en pds) et dégazé le mélange résultant sous N<sub>2</sub> pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été chauffé à 65 °C toute une nuit sous N<sub>2</sub>, refroidi jusqu'à la température ambiante et dilué avec de l'eau (10 mL) et du DCM (50 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le composé couplé désiré. Le composé a été dissous dans une solution de HCl 2 M dans du MeOH (4 mL) et chauffé à 90 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été concentré sous vide et dilué avec 10% d'IPA dans du DCM (20 mL), lavé avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, séché sur MgSO<sub>4</sub> et concentré sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner, après

trituration avec de l'éther diéthylique, le produit (99 mg, 0,26 mmol, 26%) sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,07 (t, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

5 LC/MS (procédé B) : RT = 0,96 min ;  $m/z$  = 382 [M+H] $^+$

**Exemple 168 : 4-{2-méthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2-méthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Préparation 19)*

10 On a ajouté du NBS (1,1 eq) à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution de 2-méthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (préparée selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple 164, Etape 1 en utilisant de l'acide 3-(trifluorométhyl)phényl]boronique) (186 mg, 0,67 mmol) dans du DMF (5 mL) et l'on a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à 0 °C, on a ajouté du NaH (60% dans l'huile minérale, 1,4 eq) et agité pendant 5 minutes avant d'ajouter du chlorure de benzènesulfonyle (1,1 eq) sous N<sub>2</sub>. On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante toute une nuit, puis on l'a dilué avec de l'eau (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (201 mg) sous forme d'une huile brune. La pureté a été estimée à environ 70% par LCMS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,57 min ;  $m/z$  = 496 [M+H] $^+$

25 *Etape 2 : 4-[7-(benzènesulfonyl)-2-méthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (201 mg) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et

en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (106 mg, 0,177 mmol, 26% en deux étapes) a été obtenu sous forme d'une huile jaune.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,22 min ;  $m/z$  = 510 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 4-{2-méthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine (Préparation 20)*

On a ajouté du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 eq) à une solution du composé obtenu à l'Etape 2 (106 mg, 0,177 mmol) dans du MeOH (5 mL) et agité la suspension résultante à température ambiante toute une nuit. La suspension a été filtrée, concentrée sous vide et le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit (10 mg, 0,027 mmol, 15%) sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,61 – 7,47 (m, 1H), 6,17 – 6,11 (m, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,94 min ;  $m/z$  = 370 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 169 : 4-(2-méthyl-4-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]phényl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 5-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)-2-méthyl-4-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]phényl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle (Préparation 21)*

On a ajouté de la 1-méthylpipérazine (2 eq), puis du cyanoborohydure de sodium (1,5 eq), à température ambiante sous N<sub>2</sub> à une solution de 5-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)-4-(4-formylphényl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de *tert*-butyle (préparé selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple 164 en utilisant de l'acide (4-formylphényl)boronique) (200 mg, 0,38 mmol) dans du MeOH (5 mL). Le mélange réactionnel a été agité toute une nuit. On l'a ensuite dilué avec une solution aq. sat de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) et du DCM (10 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit (86 mg, 0,14 mmol, 37%) sous forme d'un solide blanc.

- 77 -

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,5 – 2,2 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,67 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,26 min ;  $m/z$  = 614 [M+H] $^+$

5 *Etape 2 : 4-(2-méthyl-4-{4-[4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]phényl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine (Préparation 22)*

Le composé obtenu à l'Etape 1 (86 mg, 0,14 mmol) a été dissous dans une solution 2 M de HCl dans du MeOH (4 mL) et chauffé à 80 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange a été concentrée sous vide et le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique pour donner le produit (58 mg, 0,119 mmol) sous forme d'un sel de HCl.

10 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  13,71 (s large, 1H), 13,23 (s large, 1H), 11,91 (s large, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,7 – 3,2 (m, 13H), 2,81 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,7 min ;  $m/z$  = 414 [M+H] $^+$

15 Exemple 174 : 4-(2-méthyl-4-{3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine (Préparation 23)

On a ajouté du NaI (4 eq), du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 eq) et de la morpholine (4 eq) à une solution de 4-{4-[3-(3-chloropropoxy)phényl]-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine (préparée selon le mode opératoire décrit dans l'Exemple 168 en utilisant du 2-[3-(3-chloropropoxy)phényl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane

20 (US2007/0004675)) (50 mg, 0,13 mmol) dans du MeCN (2 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 150 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été dilué avec 10% de MeOH dans du DCM (5 ml), filtré au travers d'une colonne séparatrice de phases et concentré sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner, après 25 trituration avec du MeCN, le produit (30 mg, 0,067 mmol, 53%) sous forme d'un solide blanc cassé.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,33 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (dt, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,91 (dd, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,81 – 1,72 (m, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,617 min ;  $m/z$  = 445 [M+H] $^+$

5 **Exemple 178 : 4-[4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylméthyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-4-carboxylate d'éthyle (Préparation 24)*

De la 4-chloro-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (4 g, 23,87 mmol), de l'acétate de sodium (2 eq), du Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,07 eq) et du 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (0,07 eq) dans de l'éthanol (140 mL) ont été combinés dans une bouteille réactionnelle de Parr sous N<sub>2</sub>. Le système a été purgé trois fois avec du monoxyde de carbone et pressurisé jusqu'à 28 livres/pouce<sup>2</sup>. Le réacteur a été chauffé jusqu'à 70 °C et agité toute une nuit dans un appareil hydrogénéateur et agitateur de Parr. Le réacteur a été refroidi jusqu'à la température ambiante, le monoxyde de carbone éliminé sous vide et le mélange réactionnel a été filtré à travers un tampon de célite. Le filtrat a été concentré sous vide et le résidu a été trituré avec de l'eau et de l'éther diéthylique pour donner le produit (3,811 g, 18,58 mmol, 78%) sous forme d'un solide brun pâle.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,24 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,39 (t, 3H).

20 LC/MS (procédé B) : RT = 0,92 min ;  $m/z$  = 206 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-4-carboxylate d'éthyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (1,83 g, 3,8 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 19**, le produit désiré (1,63 g, 3,8 mmol, 60%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 7,85 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 4,44 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,41 min ;  $m/z$  = 423 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine 4-carbaldéhyde (Préparation 25)*

On a ajouté du DIBAL (1M dans une solution de THF, 3 eq) à -78 °C sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 2 (0,5 g, 1,18 mmol) dans du THF (13 mL). Le mélange réactionnel a été agité à la même température pendant 1 heure et on l'a laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 2 heures. Refroidi jusqu'à -78 °C, le mélange a été inactivé avec de l'eau (1 mL) et une solution de NaOH 2N (0,5 mL) et on l'a laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante. On a ajouté du MgSO<sub>4</sub> au mélange, filtré à travers un tampon de célite et concentré sous vide pour donner le produit (1,2 g, >100%). Le composé a été utilisé sans autre purification.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,31 min ; m/z = 413, [M+H]<sup>+</sup> non trouvé

*Etape 4 : 1-[{7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}méthyl]-2,3-dihydro-1H-indole*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (1,2 g) et d'indoline (1,2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 21**, le produit désiré (0,193 g, 0,399 mmol, 34% en deux étapes) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,57 min ; m/z = 482 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 5 : 4-[7-(benzènesulfonyl)-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylméthyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,193 g, 0,399 mmol) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,133 g, 0,267 mmol, 67%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 – 8,20 (m, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,50 (td, 1H), 6,09 – 5,99 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,69 (d, 5H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,16 min ; m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

- 80 -

*Etape 6 : 4-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylméthyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 5 (0,133 g, 0,267 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 20**, le produit (41 mg, 0,114 mmol, 43%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

5 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,18 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,81 (td, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,64 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,89 min ;  $m/z$  = 357 [M+H] $^+$

10 **Exemple 193 : 4-(2-méthyl-4-[(2-(trifluorométhyl)phénoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine**

*Etape 1 : {5-bromo-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)méthanol (Préparation 26)*

On a ajouté du LiBH<sub>4</sub> (2 eq) par portions à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution de 5-bromo-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylate d'éthyle (préparé selon le mode opératoire décrit dans l'**Exemple 153, Etape 4** à partir de 2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylate d'éthyle (**Préparation 24**)) (0,500 g, 1,76 mmol) dans du THF (10 mL). On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante toute une nuit. Le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) et de l'EtOAc (10 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit (0,237 g, 0,98 mmol, 56%) sous forme d'un solide blanc.

20 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,96 (d, 2H), 2,65 (s, 3H).

25 LC/MS (procédé B) : RT = 0,51 min ;  $m/z$  = 243 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 5-bromo-4-(hydroxyméthyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle*

On a ajouté du dicarbonate de di-tert-butyle (1,2 eq), de la DMAP (0,01 eq) et de la triméthylamine (2 eq) à une solution du composé obtenu à l'Etape 1 (0,237 g, 0,98 mmol)

en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 17**. Le produit désiré (0,345 g, >100%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc. La pureté a été estimée à environ 70% par LC-MS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,23 min ;  $m/z$  = 342 [M+H]<sup>+</sup>

5      *Etape 3 : 5-bromo-2-méthyl-4-[(2-(trifluorométhyl)phénoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,345 g) et de 2-(trifluorométhyl)phénol (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 6**, le produit désiré (0,63 g, >100%) a été obtenu sous forme d'une huile jaune. La pureté a été estimée à environ 45% par LC-MS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

10     LC/MS (procédé B) : RT = 1,58 min ;  $m/z$  = 485 [M+H]<sup>+</sup>

Etape 4 : 5-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)-2-méthyl-4-[(2-(trifluorométhyl)phénoxy)méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle

15     En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,63 g) et de *N*-(4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 18**, le produit désiré (62 mg, 0,155 mmol) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

20     RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,51 (t, 1H), 5,75 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,99 min ;  $m/z$  = 400 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 198 : 4-[4-(cyclopropyléthynyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine**

Etape 1 : 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de *tert*-butyle

25     En partant de 4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (10,53 g, 59,67 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 17**, le produit (14,43 g, 41,63 mmol, 93%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

- 82 -

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

*Etape 2 : 5-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)-4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (1 g, 2,89 mmol) et de 5 *N*-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (1,059 g, 2,3 mmol, 80%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

10 LC/MS (procédé B) : RT = 1,49 min ;  $m/z$  = 460 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 5-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)-4-(cyclopropyléthynyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle (Préparation 27)*

On a ajouté de l'éthynylcyclopropane (3 eq) et du CuI (0,3 eq) à température ambiante à une solution du composé obtenu à l'Etape 2 (100 mg, 0,22 mmol) dans de la Et<sub>3</sub>N (4 ml) et du THF (1 mL). La solution a été purgée avec du N<sub>2</sub> pendant 5 minutes avant d'ajouter du 15 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 eq) et le mélange réactionnel a été agité à 80 °C pendant 5 heures sur un réacteur à micro-ondes CEM. Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à la température ambiante et concentré sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit (70 mg, 0,143 mmol, 20 66%) sous forme d'un solide blanc.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,51 min ;  $m/z$  = 490 [M+H] $^+$

*Etape 4 : 4-[4-(cyclopropyléthynyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridine-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (70 mg, 0,143 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit désiré (32 mg, 0,11 mmol, 77%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,27 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (t, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,50 (tt, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,76 min ;  $m/z$  = 290 [M+H] $^+$

Les Exemples 159-204 dans le Tableau 4 suivant ont été préparés par des procédés exposés dans le Mode Opératoire Général XI-XVIII en utilisant de l'ester boronique, de l'alcool, des amines et de l'éthynyle appropriés disponibles dans le commerce. Les composés de l'Exemple 162, 164, 168, 169, 174, 178, 193, 198 sont également inclus.

5 Tableau 4 : Données de HRMS (TOF, ESI)

Exemple	Structure	Formule Mol	Masse Exacte Calculée	m/z trouvé	Produit d'addition
159	4-{2-méthyl-4-[(E)-2-phényléthényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	327,1484	328,1564	[M - H] <sup>+</sup>
160	4-[2-méthyl-4-(2-phényléthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>	329,1640	328,1574	[M - H] <sup>-</sup>
161	4-[4-(1 <i>H</i> -indol-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub>	340,1436	341,1519	[M - H] <sup>+</sup>
162	4-[4-(3-fluoro-5-méthoxyphényl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F N <sub>5</sub> O	349,1339	348,1269	[M - H] <sup>-</sup>

163	4-(2-méthyl-4-phényl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C18 H15 N5	301,1327	302,1396	[M - H] <sup>+</sup>
164	4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H13 F2 N5 O2	381,1037	380,0972	[M - H] <sup>-</sup>
165	4-{2-méthyl-4-[4-(pyrrolidin-1-ylméthyl) phényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C23 H24 N6	384,2062	385,2135	[M - H] <sup>+</sup>
166	4-{4-[(2,6-difluorophénoxy)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C19 H15 F2 N5 O	367,1245	366,1172	[M - H] <sup>-</sup>
167	4-[4-(3-méthoxyphényl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H17 N5 O	331,1433	330,1369	[M - H] <sup>-</sup>

168	4-{2-méthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C19 H14 F3 N5	369,1201	368,1140	[M - H] <sup>-</sup>
169	4-(2-méthyl-4-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]phényl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C24 H27 N7	413,2328	412,2268	[M - H] <sup>-</sup>
170	4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H13 F N6	320,1186	319,1112	[M - H] <sup>-</sup>
171	4-{2-méthyl-4-[3-(pyrrolidin-1-yl)phényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C22 H22 N6	370,1906	369,1839	[M - H] <sup>-</sup>
172	4-[4-(4-éthoxyphényl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H19 N5 O	345,1590	346,1656	[M + H] <sup>+</sup>

173	4-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H17 N5 O2	359,1382	360,1440	[M + H] <sup>+</sup>
174	4-(2-méthyl-4-{3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phényl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C25 H28 N6 O2	444,2274	445,2250	[M + H] <sup>+</sup>
175	4-[5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile	C19 H13 F N6	344,1186	343,1119	[M + H] <sup>+</sup>
176	4-{4-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C17 H18 F2 N6	344,1561	343,1486	[M + H] <sup>+</sup>
177	4-{4-[(3,3-difluoropipéridin-1-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H20 F2 N6	358,1718	357,1622	[M + H] <sup>+</sup>

178	4-[4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-1-yl)méthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H20 N6	356,1749	355,1683	[M + H] <sup>+</sup>
179	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H15 N5 O2	345,1226	344,1127	[M + H] <sup>+</sup>
180	4-[4-(3,5-difluorophényl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H13 F2 N5	337,1139	336,1057	[M + H] <sup>+</sup>
181	4-[2-méthyl-4-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H14 F3 N5 O	385,1150	384,1086	[M + H] <sup>+</sup>
182	4-[4-(1-benzothiophén-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H15 N5 S	357,1048	356,0969	[M + H] <sup>+</sup>

183	4-[4-(1-benzofuran-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H15 N5 O	341,1277	340,1217	[M + H] <sup>+</sup>
184	4-[2-méthyl-4-(5-méthyl-1-benzothiophén-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H17 N5 S	371,1205	372,1210	[M + H] <sup>+</sup>
185	4-[4-(7-chloro-1-benzothiophén-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H14 Cl N5 S	391,0658	392,0712	[M + H] <sup>+</sup>
186	4-[2-méthyl-4-(1-méthyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H18 N6	354,1593	353,1534	[M + H] <sup>+</sup>
187	4-[4-(3,4-dihydronaphtalén-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H19 N5	353,1640	352,1583	[M + H] <sup>+</sup>

188	4-[2-méthyl-4-(1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355,1797	354,1732	[M + H] <sup>+</sup>
189	4-{2-méthyl-4-[(2 <i>S</i> )-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-yl]-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355,1797	354,1716	[M + H] <sup>+</sup>
190	4-{2-méthyl-4-[(2 <i>R</i> )-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-yl]-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355,1797	354,1728	[M + H] <sup>+</sup>
191	4-[4-(7-fluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H14 F N5 O2	363,1132	362,1022	[M + H] <sup>+</sup>
192	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C19 H16 N6 O2	360,1335	361,1420	[M + H] <sup>+</sup>

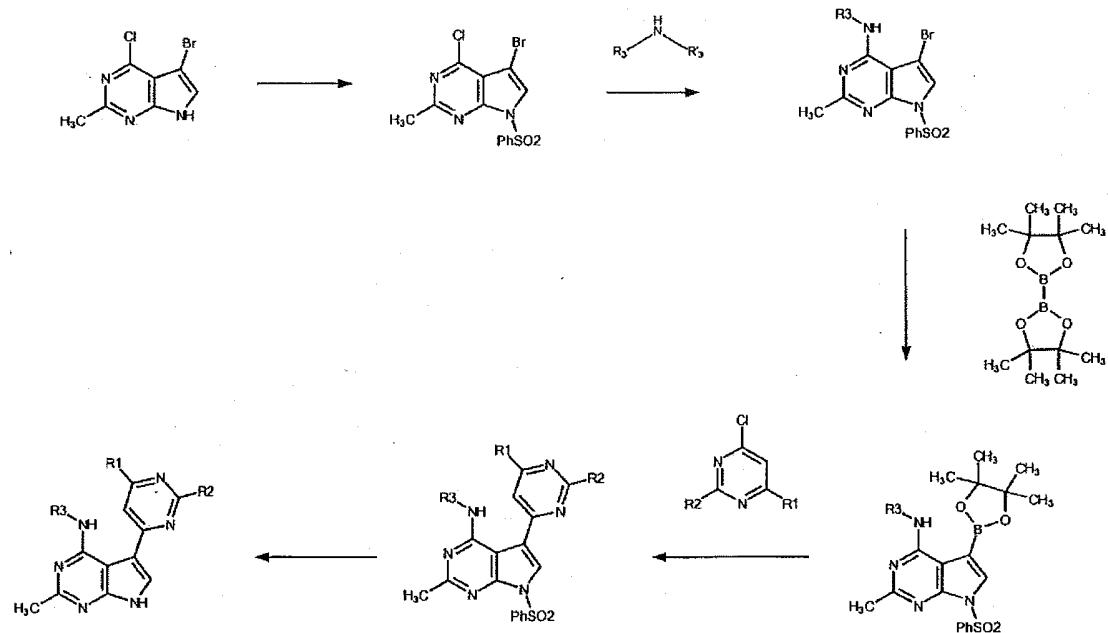
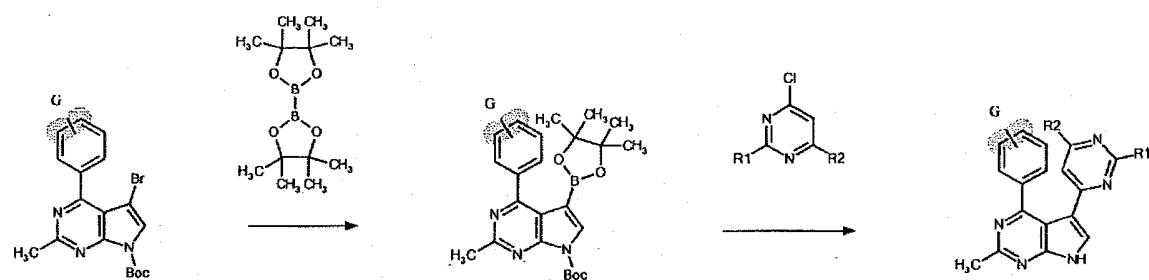
193	4-(2-méthyl-4-[(2-(trifluorométhyl)phénoxy)méthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C20 H16 F3 N5 O	399,1307	398,1246	[M + H] <sup>+</sup>
194	4-{4-[(2-fluorophényl)éthynyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C20 H14 F N5	343,1233	342,1116	[M + H] <sup>+</sup>
195	4-[2-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355,1797	356,1805	[M + H] <sup>+</sup>
196	4-[4-(cyclopropyléthynyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C17 H16 N6	304,1436	305,1458	[M + H] <sup>+</sup>
197	4-{4-[(2-méthoxyphényl)éthynyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C21 H17 N5 O	355,1433	356,1442	[M + H] <sup>+</sup>

198	4-[4-(cyclopropyléthynyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5	289,1327	288,1228	[M + H] <sup>+</sup>
199	4-(2-méthyl-4-{3-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]phényl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C26 H30 N6 O	442,2481	443,2474	[M + H] <sup>+</sup>
200	4-(2-méthyl-4-{3-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propoxy]phényl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C26 H31 N7 O	457,2590	456,2477	[M + H] <sup>+</sup>
201	4-{4-[3-(2-chloroéthoxy)phényl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C20 H18 Cl N5 O	379,1200	378,1140	[M + H] <sup>+</sup>
202	4-(2-méthyl-4-{3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]phényl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C24 H26 N6 O	414,2168	415,2165	[M + H] <sup>+</sup>

203	4-(4-{3-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl}-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C22 H24 N6 O	388,2012	389,1996	[M + H] <sup>+</sup>
204	4-(2-méthyl-4-{3-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C24 H26 N6 O2	430,2117	431,2096	[M + H] <sup>+</sup>

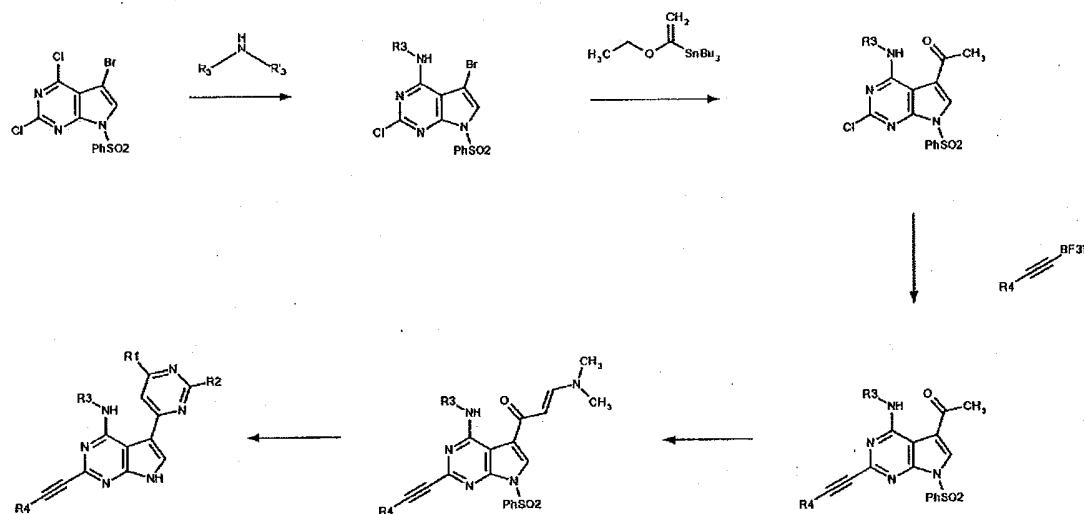
L'Exemple 160 a été préparé à partir de l'Exemple 159 en utilisant le procédé décrit dans la Préparation 5. L'Exemple 188 a été préparé à partir de l'Exemple 187 en utilisant le procédé décrit dans la Préparation 5. Les Exemples 189 et 190 ont été préparés à partir de l'Exemple 188 par HPLC préparative avec une phase stationnaire chirale. L'Exemple 191 a été préparé à partir de 2-(7-fluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane préparé à partir de 6-bromo-4-fluoro-1,3-benzodioxole en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 14. RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, Chloroforme-d) δ 7,18 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

- 93 -

**Mode Opératoire Général XIX****Mode Opératoire Général XX**

- 94 -

## Mode Opératoire Général XXI



Dans les Modes Opératoires Généraux XIX, XX et XXI :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, étant entendu que Cy<sub>1</sub> et Cy<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, et R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupe cycloalkyle,
- G représente un groupe sélectionné parmi la liste de substituants définie dans la formule (I), étant entendu que le phényle peut être substitué par de 1 à 4 groupes G indépendants.

**Exemple 206 :** 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

*Etape 1 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant de 4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 4,06 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 19**, le produit désiré (1,264 g, 3,27 mmol, 81%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,46 min ;  $m/z$  = 387 [M+H] $^+$

10 *Etape 2 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (1,2 g, 3,10 mmol) et de (2,6-difluorophényl)méthanamine (2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 8**, le produit désiré (1,410 g, 2,86 mmol, 92%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

15 LC/MS (procédé B) : RT = 1,52 min ;  $m/z$  = 493 [M+H] $^+$

*Etape 3 : 7-(benzènesulfonyl)-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-2-méthyl-5-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Préparation 28)*

On a ajouté du bis(pinacolato)dibore (1,2 eq), du KOAc (3 eq) et du PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10% en pds) à une solution du composé obtenu à l'Etape 2 (1 g, 2,03 mmol) dans du THF (5 mL). Le mélange résultant a été dégazé sous N<sub>2</sub> pendant 5 minutes avant d'être chauffé à 140 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été filtré à travers un tampon de cérite, lavé avec de l'EtOAc. La phase organique a été lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et conc. sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit désiré (0,675 g, 1,25 mmol, 62%) sous forme d'un solide blanc.

20 LC/MS (procédé B) : RT = 1,63 min ;  $m/z$  = 541 [M+H] $^+$

*Etape 4 : 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7-(benzènesulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,915 g, 1,69 mmol) et de 4-chloropyrimidin-2-amine (1,5 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit (0,551 g, 1,08 mmol, 64%) a été obtenu sous forme d'un solide brun pâle.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  10,79 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (t, 2H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,90 (d, 2H), 2,38 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,41 min ;  $m/z$  = 508 [M+H] $^+$

*Etape 5 : 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,551 g, 1,08 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 20**, le produit désiré (0,159 g, 0,432 mmol, 40%) a été obtenu sous forme d'un solide orange pâle.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,97 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (q, 2H), 6,35 (s, 2H), 4,91 (d, 2H), 2,36 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,96 min ;  $m/z$  = 368 [M+H] $^+$

**Exemple 208 : 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine**

*Etape 1 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

En partant de 4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 4,06 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 19**, le produit désiré (1,264 g, 3,27 mmol, 81%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,46 min ;  $m/z$  = 387 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 7-(benzènesulfonyl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)-5-bromo-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,5 g, 1,29 mmol) et de 1,3-benzodioxol-4-ylméthanamine (2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 8**, le produit désiré (0,562 g, 1,12 mmol, 87%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,19 – 8,11 (m, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,66 (dd, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 3H), 6,03 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,52 min ;  $m/z$  = 501 [M+H] $^+$

10 *Etape 3 : 7-(benzènesulfonyl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)-2-méthyl-5-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Préparation 28)*

On a ajouté du bis(pinacolato)dibore (1,2 eq), du KOAc (3 eq) et du PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10% en pds) à une solution du composé obtenu à l'Etape 2 (0,25 g, 0,5 mmol) dans du THF (5 mL). Le mélange résultant a été dégazé sous N<sub>2</sub> pendant 5 minutes avant d'être chauffé à 140 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été filtré à travers un tampon de cellite, lavé avec de l'EtOAc. La phase organique a été lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,227 g, 0,414 mmol, 83%) sous forme d'un solide blanc.

20 LC/MS (procédé B) : RT = 1,61 min ;  $m/z$  = 549 [M+H] $^+$

*Etape 4 : 4-[7-(benzènesulfonyl)-4-[(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)amino]-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (227 mg, 0,414 mmol) et de 4-chloropyrimidin-2-amine (1,5 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (85 mg, 0,165 mmol, 40%) a été obtenu sous forme d'un solide brun pâle.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  9,54 (s, 2H), 8,26 – 8,17 (m, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,54 (s, 2H), 6,80 – 6,63 (m, 3H), 6,51 (t, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 2,44 (s, 3H).

30 LC/MS (procédé B) : RT = 1,44 min ;  $m/z$  = 549 [M+H] $^+$

- 98 -

*Etape 5 : 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (85 mg, 0,165 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 20**, le produit désiré (25 mg, 0,066 mmol, 40%) a été obtenu sous forme d'un solide orange pâle.

5 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,55 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 3H), 6,22 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 4,81 (d, 2H), 2,37 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,935 min ;  $m/z$  = 376 [M+H] $^+$

**Exemple 210 : 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine**

*Etape 1 : 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de tert-butyle*

En partant de 5-bromo-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate de *tert*-butyle (voir l'**Exemple 164, Etape 2**) (240 mg, 0,51 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 28**, le produit désiré (75 mg, 0,145 mmol, 28%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

15 LC/MS (procédé B) : RT = 1,62 min ;  $m/z$  = 516 [M+H] $^+$

*Etape 2 : 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine*

20 En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (75 mg, 0,145 mmol) et de 4-chloropyrimidin-2-amine (1,5 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 18**, le produit désiré (7 mg, 0,018 mmol, 13%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,52 (s, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,02 min ;  $m/z$  = 383 [M+H] $^+$

**Exemple 211 : 4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-2-éthynyl-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine**

*Etape 1 : 2-[7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline*

5 En partant de 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2,4-dichloro-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (préparée selon le mode opératoire décrit dans WO2007/042299) (0,875 g, 2,15 mmol) et de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (2,5 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 8**, le produit désiré (1,044 g) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle (pureté d'environ 80% par LC-MS). Le composé a été utilisé sans autre purification.

10 LC/MS (procédé B) : RT = 1,69 min ; *m/z* = 505 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 2 : 1-[7-(benzènesulfonyl)-2-chloro-4-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-2-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]éthan-1-one (Préparation 29)*

Le composé obtenu à l'Etape 1 (0,52 g, 1,03 mmol), du LiCl (2,5 eq), du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0,1 eq) et du tributyl(1-éthoxyvinyl)étain (1,2 eq) 15 ont été dissous dans du 1,4-dioxane (10 mL) sous N<sub>2</sub> à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité à 100 °C toute une nuit sous N<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à la température ambiante, on a ajouté une solution de HCl 2N (5 mL) et agité le mélange réactionnel pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été dilué avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été 20 séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,448 g). Pureté d'environ 70% par LC-MS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,55 min ; *m/z* = 467 [M+H]<sup>+</sup>

25 *Etape 3 : tert-butyldiméthyl[2-(trifluoroboranyl)éthynyl]silane de potassium (Préparation 30)*

On a ajouté une solution de bifluorure de potassium (4 eq) dans de l'eau (5mL) à 0 °C à une solution de *tert*-butyldiméthyl[2-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)éthynyl]silane (0,973 g, 3,65 mmol) dans de l'acétone (15 mL) et laissé la suspension se réchauffer

- 100 -

jusqu'à la température ambiante toute une nuit. Le mélange réactionnel a été concentré sous vide et le résidu a été trituré avec de l'acétone chaude pour donner le produit (0,705 g, 2,86 mmol) sous forme d'un solide blanc qui a été utilisé sans autre purification.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5 *Etape 4 : 1-[7-(benzènesulfonyl)-2-[2-(tert-butyldiméthylsilyl)éthynyl]-4-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]éthan-1-one*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,400 g, 0,86 mmol) et de *tert*-butyldiméthyl[2-(trifluoroboranyl)éthynyl]silane de potassium (1,78 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 10**, le produit désiré (0,220 g, 0,35 mmol, 45%) a été obtenu sous forme d'huile jaune.

10 LC/MS (procédé B) : RT = 1,75 min ;  $m/z$  = 571 [M+H] $^+$

15 *Etape 5 : 1-[7-(benzènesulfonyl)-2-[2-(tert-butyldiméthylsilyl)éthynyl]-4-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-(diméthylamino)prop-2-én-1-one (Préparation 31)*

On a ajouté du diméthylacétal de *N,N*-diméthylformamide (6 eq) à température ambiante sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 4 (0,220 g, 0,35 mmol) dans du DMF (5 mL). Le mélange réactionnel a été agité à 90 °C pendant 3 heures. Le mélange a été refroidi jusqu'à la température ambiante, dilué avec de l'eau (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de l'isohexane comme éluant pour donner le produit (84 mg, 0,134 mmol, 35%) sous forme d'une huile jaune.

20 LC/MS (procédé B) : RT = 1,69 min ;  $m/z$  = 626 [M+H] $^+$

25 *Etape 6 : 4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-éthynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine (Préparation 32)*

On a ajouté du TBAF (1M dans une solution de THF, 1,1 eq) à 0 °C sous N<sub>2</sub> à une solution du composé obtenu à l'Etape 5 (84 mg, 0,134 mmol) dans du THF (3 mL). On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante pendant 1 heure. Le mélange a été dilué avec du DCM (10 mL), lavé avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub>,

séché sur  $MgSO_4$  et concentré sous vide. Le résidu a été dissous dans du butan-1-ol (3 mL), on a ajouté du carbonate de guanidine (1,5 eq) et du méthanolate de sodium (4 eq) et agité le mélange réactionnel à 130 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 30 minutes. Le mélange a été versé dans de l'eau (10 mL) et du DCM (10 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur  $MgSO_4$  et concentrée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice, en éluant avec 10% de MeOH dans du DCM, puis HPLC préparative à pH = 4 pour livrer le produit (1,4 mg, 0,004 mmol, 3%) sous forme d'un solide jaune.

RMN  $^1H$  (399 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 3H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,64 (t, 2H), 2,76 (t, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,13 min ;  $m/z$  = 368  $[M+H]^+$

Les Exemples 205-212 dans le Tableau 5 suivant ont été préparés par des procédés exposés dans le Mode Opératoire Général XIX, XXI en utilisant de l'ester boronique, des amines et de l'éthynyle appropriés disponibles dans le commerce. Les composés de l'Exemple 208, 210, 211 sont également inclus.

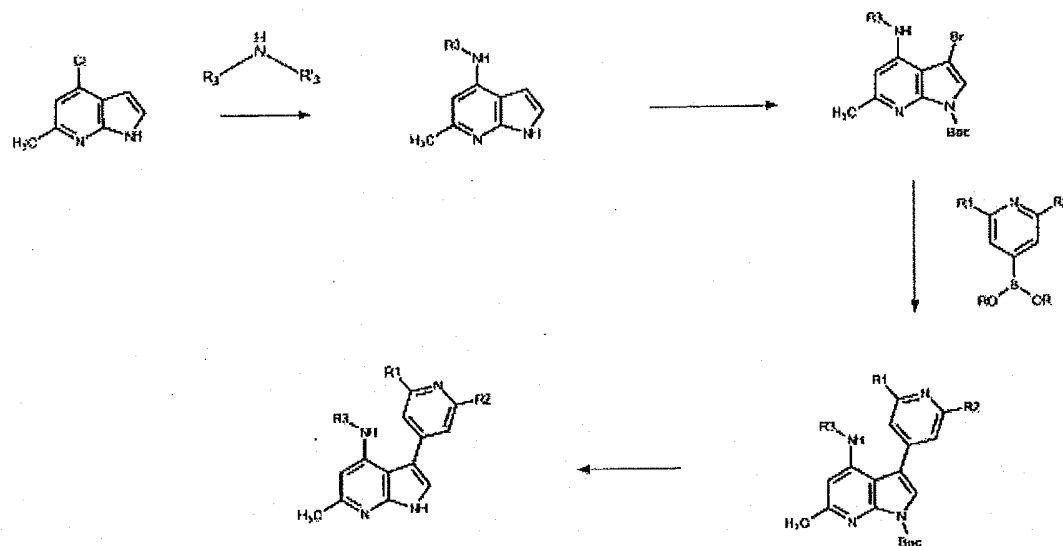
Tableau 5 : Données de HRMS (TOF, ESI)

Exemple	Structure	Formule Mol	Masse Exacte Calculée	$m/z$ trouvé	Produit d'addition
205	5-(2-amino-6-méthylpyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub>	381,1513	382,1569	$[M + H]^+$

206	5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H15 F2 N7	367,1357	368,1413	[M + H] <sup>+</sup>
207	4-[4-(1-benzothiophén-2-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C19 H14 N6 S	358,1001	359,1020	[M + H] <sup>+</sup>
208	5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylméthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C19 H17 N7 O2	375,1444	374,1375	[M + H] <sup>+</sup>
209	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C18 H14 N6 O2	346,1178	347,1190	[M + H] <sup>+</sup>
210	4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C18 H12 F2 N6 O2	382,0990	381,0912	[M + H] <sup>+</sup>

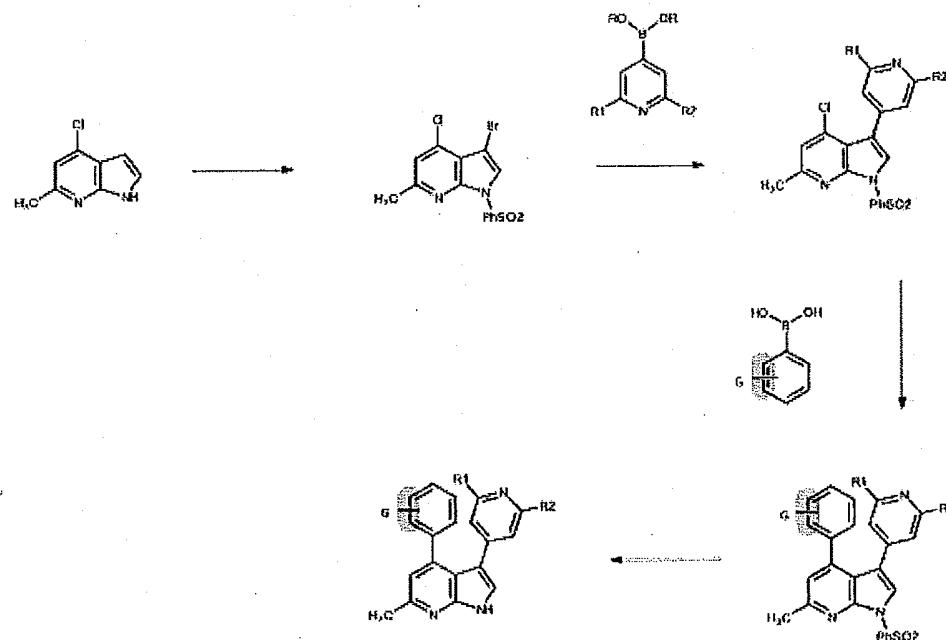
211	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-yl)-2-éthynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C21 H17 N7	367,1545	366,1442	[M + H] <sup>+</sup>
212	5-(6-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidin-4-amine	C18 H15 F2 N7	367,1357	368,1376	[M + H] <sup>+</sup>

## Mode Opératoire Général XXII

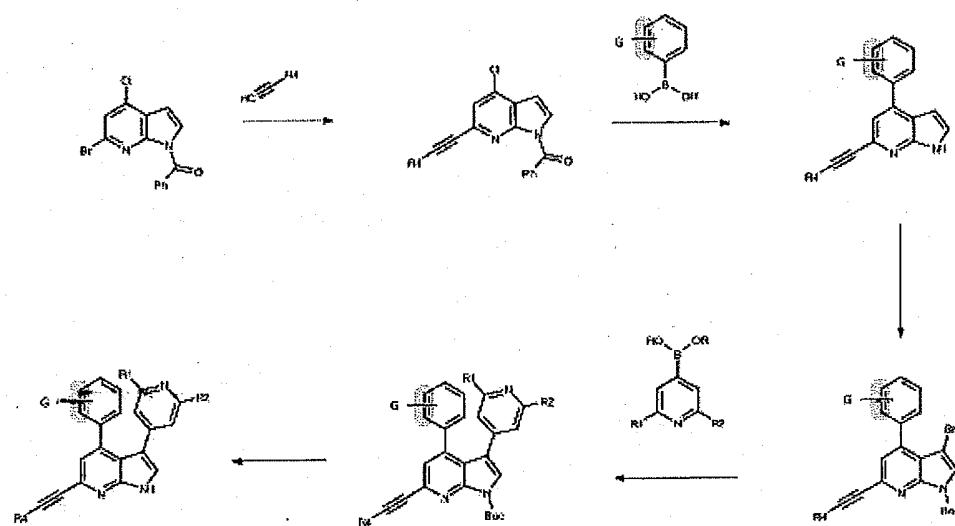


- 104 -

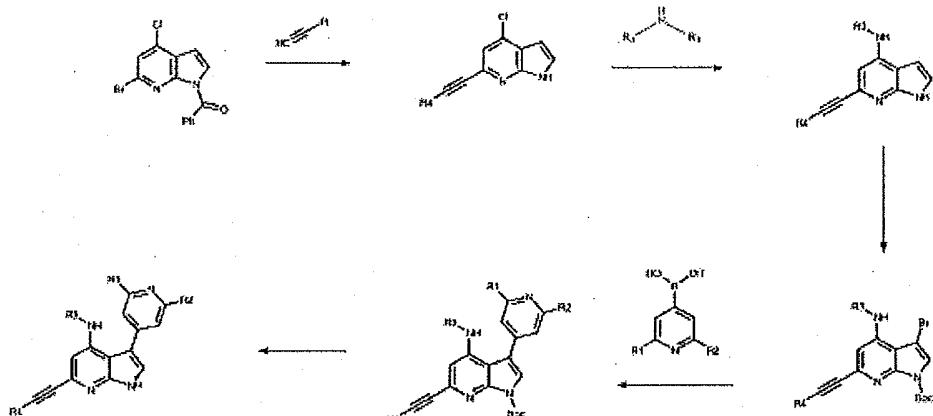
## Mode Opératoire Général XXIII



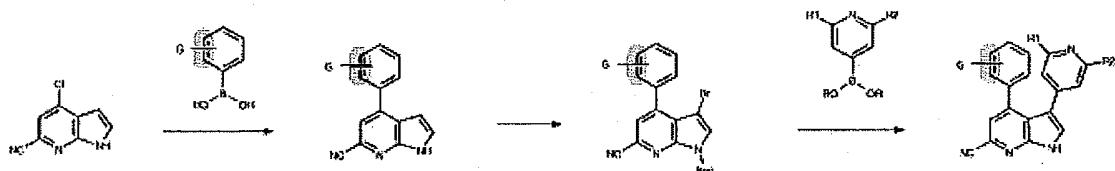
## Mode Opératoire Général XXIV



## Mode Opératoire Général XXV



## Mode Opératoire Général XXVI



## Dans les Modes Opératoires Généraux XXII à XXIV :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),
  - R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, étant entendu que Cy<sub>1</sub> et Cy<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle, et R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,
  - R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupe cycloalkyle,

- G représente un groupe sélectionné parmi la liste de substituants définie dans la formule (I), étant entendu que le phényle peut être substitué par de 1 à 4 groupes G indépendants.

**Exemple 213 :** 3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amine

5 *Etape 1 : N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amine*  
*(Préparation 33)*

On a ajouté de la 2,6-difluorobenzylamine (2 eq) et du pTSA.H<sub>2</sub>O (2 eq) sous N<sub>2</sub> à température ambiante à une solution de 4-chloro-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (0,5 g, 3 mmol) dans du MeCN (15 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 150 °C dans un réacteur à micro-ondes CEM pendant 4 heures. Le mélange a été dilué avec une solution aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit (0,521 g, 1,90 mmol, 63%) sous forme d'un solide jaune.

10 15 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 7,43 (tt, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,35 (s, 3H).  
 LC/MS (procédé A) : RT = 1,82 min ; m/z = 274 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 2 : 3-bromo-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino}-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle*

20 En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,415 g, 1,51 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 17**, le produit désiré (0,280 g, 0,61 mmol, 40%) a été obtenu sous forme d'un solide.

25 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, Chloroforme-d) δ 7,36 (s, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 1H), 6,95 (t, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,65 (s, 10H).  
 LC/MS (procédé A) : RT = 2,53 min ; m/z = 452 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino}-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate de *tert*-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,280 g, 0,61 mmol) et de *N*-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,4 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,154 g, 0,33 mmol, 53%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

LC/MS (procédé B) : RT = 0,99 min ; *m/z* = 466 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 4 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,154 g, 0,33 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit (0,110 g, 0,30 mmol, 91%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 11,43 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,42 (tt, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 3H), 6,51 – 6,43 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,23 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).

LC/MS (procédé A) : RT = 1,58 min ; *m/z* 366 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 214 : 4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 1-(benzènesulfonyl)-3-bromo-4-chloro-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine*

En partant de 4-chloro-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (0,713 g, 4,27 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 19**, le produit désiré (0,493 g, 1,28 mmol, 30%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 – 8,13 (m, 3H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,52 min ; *m/z* = 386 [M+H]<sup>+</sup>

- 108 -

*Etape 2 : 4-[1-(benzènesulfonyl)-4-chloro-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,493 g, 1,28 mmol) et de 4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1,4 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,200 g, 0,501 mmol, 39%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,27 – 8,17 (m, 2H), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,81 – 7,63 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,13 min ; m/z = 399 [M+H] $^+$

10 *Etape 3 : 4-[1-(benzènesulfonyl)-4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,133 g, 0,33 mmol) et d'acide (5-fluoropyridin-3-yl)boronique (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit (97 mg, 0,211 mmol, 63%) a été obtenu sous forme d'un solide brun pâle.

RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,48 (d, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 2H), 8,19 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,62 – 7,44 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,1 min ; m/z = 460 [M+H] $^+$

20 *Etape 4 : 4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (97 mg, 0,211 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 20**, le produit désiré (20 mg, 0,06 mmol, 30%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,06 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

LC/MS (procédé A) : RT = 1,67 min ; m/z = 320 [M+H] $^+$

**Exemple 215 : 4-[6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine**

*Etape 1 : 1-benzoyl-4-chloro-6-(cyclopropyléthynyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine*

En partant de 1-benzoyl-6-bromo-4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (préparée selon le mode opératoire décrit dans WO2009/087225) (1,12 g, 3,72 mmol) et d'éthynylcyclopropane (3 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 27**, le produit désiré (1,053 g, 3,28 mmol, 88%) a été obtenu sous forme d'un solide brun pâle.

LC/MS (procédé B) : RT = 1,52 min ; *m/z* = 321 [M+H]<sup>+</sup>

10 *Etape 2 : 6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,5 g, 1,56 mmol) et d'acide (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)boronique (1,2 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,234 g, 0,74 mmol, 47%) a été obtenu sous forme d'un solide brun.

15 LC/MS (procédé B) : RT = 1,35 min ; *m/z* = 316 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 3-bromo-6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate de *tert*-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,234 g, 0,74 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 17**, le produit désiré (0,326 g, 0,658 mmol, 89%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

20 LC/MS (procédé B) : RT = 1,7 min ; *m/z* = 497 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 4 : 3-(2-[(*tert*-butyoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate de *tert*-butyle*

25 En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,326 g, 0,658 mmol) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,211 g, 0,347 mmol, 53%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

- 110 -

LC/MS (procédé A) : RT = 3,05 min ;  $m/z$  = 609 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 5 : 4-[6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,211 g, 0,347 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit désiré (54 mg, 0,132 mmol, 38%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 – 6,60 (m, 3H), 6,05 (m, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,20 (ddd, 4H), 1,60 (tt, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,87 – 0,76 (m, 2H).

LC/MS (procédé A) : RT = 2,16 ;  $m/z$  = 409 [M+H]<sup>+</sup>

**Exemple 216 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amine**

*Etape 1 : 4-chloro-6-(cyclopropyléthynyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (Préparation 34)*

On a ajouté de l'éthynylcyclopropane (3 eq) et du CuI (0,3 eq) à température ambiante à une solution de 1-benzoyl-6-bromo-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (préparée selon le mode opératoire décrit dans WO2009/087225) (1,52 g, 4,54 mmol) dans de la Et<sub>3</sub>N (15 mL) et du THF (3 mL). La solution a été purgée avec du N<sub>2</sub> pendant 5 minutes avant d'ajouter du Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 eq) et le mélange réactionnel a été agité à température ambiante toute une nuit. On a ajouté de l'eau (1 mL) au mélange réactionnel et on l'a chauffé à 80 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange a été dilué avec de l'eau (20 mL) et du DCM (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant, puis trituration avec de l'isohexane pour donner le produit (0,652 g, 3 mmol, 66%) sous forme d'un solide blanc cassé.

RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,04 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,50 (d, 1H),

1,59 (tt, 1H), 1,01 – 0,85 (m, 2H), 0,89 – 0,72 (m, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,31 min ;  $m/z$  = 217 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 2 : 6-(cyclopropyléthynyl)-N-[(2,6-difluorophényl)méthyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine (Préparation 35)*

On a ajouté dans un flacon pour micro-ondes le composé obtenu à l'Etape 1 (0,3 g, 1,38 mmol), de la 2,6-difluorobenzylamine (1,2 eq), de la BrettPhos (0,01 eq) et du 5 précatalyseur de BrettPhos (0,01 eq). Le flacon a été fermé hermétiquement avec un bouchon à vis en teflon, puis soumis à un vide poussé et rerempli de N<sub>2</sub>. On a ajouté à température ambiante sous N<sub>2</sub> du LiHMDS (solution 1M dans du THF, 2 eq). Le mélange réactionnel a été chauffé à 65 °C dans un réacteur à micro-ondes CEM pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été inactivé avec une solution de HCl 1N (2 mL) et dilué avec du 10 DCM (50 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit (0,429 g, 1,32 mmol, 96%) sous forme d'un solide brun pâle.

15 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, DMSO-d6) δ 11,13 (t, 1H), 7,43 (tt, 1H), 7,20 – 7,06 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 1,53 (tt, 1H), 0,96 – 0,81 (m, 2H), 0,80 – 0,66 (m, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,12 min ; m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 3 : 3-bromo-6-(cyclopropyléthynyl)-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle*

20 En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,429 g, 1,32 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 17**, le produit désiré (0,463 g, 0,921 mmol, 69%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

25 RMN <sup>1</sup>H (399 MHz, Chloroforme-d) δ 7,42 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,56 (d, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 4H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,61 min ; m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>

*Etape 4 : 3-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl-6-(cyclopropyléthynyl)-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 3 (0,463 g, 0,921 mmol) et de N-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de tert-butyle (1,1 eq) et

- 112 -

en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (0,233 g, 0,378 mmol, 41%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, Chloroforme-d)  $\delta$  8,25 – 8,19 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,53 – 1,48 (m, 1H), 0,97 – 0,82 (m, 4H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,64 min ;  $m/z$  = 616 [M+H] $^+$

*Etape 5 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amine*

En partant du composé obtenu à l'Etape 4 (0,233 g, 0,378 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**, le produit désiré (88 mg, 0,211 mmol, 56%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,61 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,50 – 6,42 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 1,56 (tt, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,80 – 0,71 (m, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,09 min ;  $m/z$  = 416 [M+H] $^+$

**Exemple 223 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile**

*Etape 1 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile*

En partant de 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile (préparé d'après *Synthesis*, 2008, (2), 201-204) (100 mg, 0,56 mmol) et d'acide (1,3-benzodioxol-5-yl)boronique (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**, le produit désiré (84 mg, 0,32 mmol, 57%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune.

RMN  $^1\text{H}$  (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,38 (s, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,14 (s, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 1,23 min ;  $m/z$  = 264 [M+H] $^+$

- 113 -

*Etape 2 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-bromo-6-cyano-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate de *tert*-butyle*

En partant du composé obtenu à l'Etape 1 (0,289 g, 1,1 mmol) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 17**, le produit désiré (0,373 g, 0,84 mmol, 77%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune.

5 RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,14 (s, 2H), 1,64 (s, 9H).

*Etape 3 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile*

10 En partant du composé obtenu à l'Etape 2 (0,180 g, 0,41 mmol) et de *N*-[4-(tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate de *tert*-butyle (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 3**. Le mélange réactionnel brut a été concentré sous vide et le résidu dissous dans du DCM (2mL) et du TFA (1,5 mL) en suivant le mode opératoire décrit dans la **Préparation 7**. Le mélange réactionnel brut a été concentré sous vide et le résidu a été trituré avec du MeOH pour donner le produit (49 mg, 0,137 mmol, 34%) sous forme d'un sel de TFA.

15 RMN  $^1$ H (399 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  13,10 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (t, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,49 – 6,30 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

LC/MS (procédé B) : RT = 0,97 min ;  $m/z$  = 356 [M+H] $^+$

20 Les **Exemples 213-225** dans le **Tableau 6** suivant ont été préparés par des procédés exposés dans le **Mode Opératoire Général XXII-XXVI** en utilisant de l'ester boronique, des amines et de l'éthynyle appropriés disponibles dans le commerce. Les composés de l'Exemple **213, 214, 215, 216, 223** sont également inclus.

Tableau 6 : Données de HRMS (TOF, ESI)

Exemple	Structure	Formule Mol	Masse Exacte Calculée	m/z trouvé	Produit d'addition
213	3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-4-amine	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub>	365,1452	366,1514	[M + H] <sup>+</sup>
214	4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-méthyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F N <sub>5</sub>	319,1233	320,1299	[M + H] <sup>+</sup>
215	4-[6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	408,1586	409,1618	[M + H] <sup>+</sup>
216	3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-4-amine	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub>	415,1609	416,1638	[M + H] <sup>+</sup>
217	4-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-méthyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	358,1430	359,1428	[M + H] <sup>+</sup>

218	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridine-2,6-diamine	C24 H19 N5 O2	409,1539	410,1570	[M + H] <sup>+</sup>
219	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C24 H18 N4 O2	394,1430	395,1430	[[M + H] <sup>+</sup>
220	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-éthynyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C21 H14 N4 O2	354,1117	355,1120	[M + H] <sup>+</sup>
221	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-éthynyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridine-2,6-diamine	C21 H15 N5 O2	369,1226	368,1146	[M + H] <sup>-</sup>
222	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-méthyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C20 H16 N4 O2	344,1273	343,1191	[M + H] <sup>-</sup>

223	3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridine-6-carbonitrile	C20 H13 N5 O2	355,1069	354,1014	[M + H] <sup>+</sup>
224	4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridine-6-carbonitrile	C20 H14 N6 O2	370,1178	371,1170	[M + H] <sup>+</sup>
225	4-[6-méthyl-4-(4-méthyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C22 H21 N5 O	371,1746	372,1738	[M + H] <sup>+</sup>

## ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

### EXEMPLE A : dosage des kinases par TR-FRET

L'inhibition de l'activité enzymatique de kinases humaines a été évaluée dans un dosage par transfert d'énergie de fluorescence par résonance à résolution dans le temps (TR-FRET) dans des plaques réactionnelles de 384 puits. Dans ce dosage, des kinases humaines pleine longueur provenant de chez Carna Biosciences – DYRK1A (NM\_001396, réf. 04-130 ; 2,0 ng/µl), DYRK1B (NM\_004714, réf. 04-131 ; 1,2 ng/µl), CLK1 (NM\_001162407, réf. 04-126 ; 0,7 ng/µl), CDK9 (NM\_001261, réf. 04-110 ; 0,9 ng/µl) ou GSK3β (NM\_001146156, réf. 04-141 ; 2,0 ng/µl) – ont été incubées pendant 40 minutes (DYRK1A et DYRK1B) ou 100 minutes (CLK1, CDK9 et GSK3β) à température ambiante avec de l'ATP (Sigma A2383, 10 µM) et un substrat peptidique de protéine basique de myéline humaine (MPB) marquée par *ULight*™ (Perkin Elmer TRF0109, 100 nM) dans un tampon réactionnel composé de 50 mM d'HEPES pH7,4, 1 mM d'EGTA, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM de DTT et de 0,01 % de Tween20. Les composés de l'invention testés ont été ajoutés dans le tampon réactionnel à des concentrations allant de 0,1 nM à 30 µM. Après l'ajout d'EDTA (Sigma E7889, 10 mM) pour arrêter la réaction, un anticorps monoclonal murin marqué à l'europium reconnaissant la phospho-Thr232 dans MBP (Perkin Elmer TRF0201, 1 nM) a été ajouté. Après une heure, les plaques réactionnelles ont été lues en utilisant un lecteur de fluorescence (EnVision®, Perkin Elmer) à 620 nm et 665 nm (excitation à 340 nm) : quand le fluorophore donneur à l'europium est excité par la lumière à 340 nm, un transfert d'énergie (620 nm) se produit vers l'accepteur, qui émet ensuite une lumière à 665 nm. L'activité de la kinase DYRK1A, et donc son inhibition, est ainsi mesurée par l'intensité relative de la lumière émise. La IC<sub>50</sub> a été calculée à partir de la courbe concentration-activité, en tant que concentration du composé testé nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de la kinase. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

### EXEMPLE B : dosages de l'ADP produit par la kinase

L'activité du domaine de kinase His-TEV-DYRK1A (aa127-485) a été mesurée en utilisant l'accumulation d'ADP produit lors de la phosphorylation du substrat peptidique Woodtide (Zinsser Analytic) en utilisant de l'ATP (Sigma Aldrich A7699). La réaction

enzymatique été menée dans un tampon d'essai (pH 7,4) contenant 15 mM d'Hepes ; 20 mM de NaCl ; 1 mM d'EGTA ; 10 mM de MgCl<sub>2</sub> ; 0,02 % de Tween20 et 0,1 mg/ml de y-globuline bovine. Les composés de l'invention testés ont été ajoutés dans un tampon réactionnel à une plage de concentrations pendant 10 minutes à 30°C en présence de 5 20 nM de l'enzyme DYRK1A, 40 µM de substrat peptidique et 20 µM d'ATP. Les réactifs de détection (DiscoveRx 90-0083), ADP Hunter Plus Reagent A puis ADP Hunter Plus Reagent B, ont été ajoutés. Après 20 minutes d'incubation à 30°C, une solution d'ADP Hunter Plus Stop a été ajoutée. L'intensité de la fluorescence a été mesurée à 590 nm. La 10 IC<sub>50</sub> a été calculée à partir de la courbe concentration-activité, en tant que concentration du composé testé nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de la kinase. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

#### **EXEMPLE C : dosage cellulaire par autophosphorylation de DYRK1A**

Au jour 0, des cellules humaines d'ostéosarcome U2-OS ont été mises dans des plaques de culture de 12 puits (100 000 cellules par puits) et incubées à 37 °C en présence de 5 % de 15 CO<sub>2</sub> dans 1 ml de milieu 5A de McCoy (modifié) contenant du GlutaMAX™ (Gibco 36600), complété avec 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine, 10 mM de tampon Hepes, pH = 7,4, et 10 % de sérum de veau foetal (FCS, Sigma F7524). Au jour 1, le milieu a été remplacé par 500 µl de milieu Optimem contenant du GlutaMAX™ (Gibco 51985), 150 ng d'un plasmide pcDNA3.1 (Invitrogen) contenant une séquence codant la 20 DYRK1A pleine longueur humaine de type sauvage (NM\_001396) ayant un marqueur HA, 0,3 % de lipofectamine (Invitrogen 18324-020) et 0,6 % de Plus reagent (Invitrogen, numéro de catalogue 11514-015). Après 5 heures, le milieu a été remplacé par 900 µl de milieu 5A de McCoy (modifié) contenant du GlutaMAX™ (Gibco 36600). Au jour 2, les 25 cellules ont été exposées à une plage de concentrations des composés de l'invention testés pendant 5 heures. Les cellules ont ensuite été lavées dans une solution saline tamponnée au phosphate et lysées dans un tampon de lyse contenant 150 mM de NaCl, 20 mM de Tris-HCl pH 7,4, 1 % de triton X-100, 1 mM d'EGTA, 1 mM d'EDTA et des cocktails inhibiteurs de protéases (1 % v/v ; 539134 ; Calbiochem) et de phosphatases (1 % v/v ; 524625 ; Calbiochem) (50 µl de tampon de lyse/puits). Les taux relatifs de phospho-Ser520-DYRK1A ont été déterminés par transfert de western ou au moyen de la plate-forme ELISA Mesoscale. Pour l'analyse du transfert de western, les lysats ont été dilués 30

5 dans le tampon pour échantillon Laemmli (Bio-Rad) contenant 5 % v/v de  $\beta$ -mecapto-éthanol, chauffés pendant 5 minutes à 95 °C et résolus sur des gels Tris-glycine ou des gels NuPage Bis-Tris (Novex ; Invitrogen). Des étalons biotinylés de poids moléculaire (Cell Signaling Technology) ont été inclus dans tous les gels. Les protéines ont été transférées sur des membranes de nitrocellulose (Hybond, ECL ; Amersham), qui ont été bloquées dans le mélange solution saline tamponnée au Tris/0,1 % de tween 20 (TBST) contenant 5 % de lait, et sondées à 4 °C pendant une nuit avec l'anticorps anti-phospho-Ser520-DYRK1A (Eurogentec SE6974-75 ; 0,23  $\mu$ g/ml dans 5 % de BSA) ou l'anticorps anti-DYRK1A (Abnova H00001859 ; 0,5  $\mu$ g/ml dans 5 % de lait). Des anticorps secondaires conjugués à la peroxydase ont été dilués dans 5 % de lait et appliqués sur les membranes pendant 1 heure à 20 °C. La détection de la chimioluminescence a été réalisée au moyen du kit de détection de transfert de western ECL plus (Amersham) et a été enregistrée sur un hyperfilm ECL plus (Amersham). Les transferts ont été balayés en utilisant un densitomètre Bio-Rad GS-800 étalonné et une analyse quantitative des transferts de western a été réalisée en utilisant le logiciel TotalLab (Amersham). Les valeurs de  $CI_{50}$  pour l'inhibition de la phospho-Ser520-DYRK1A ont été calculées à partir des courbes de dose-réponse en traçant le rapport entre les signaux de phospho-Ser520-DYRK1A et de DYRK1A totale à chaque concentration. Pour l'analyse par ELISA Mesoscale, les lysats ont été transférés dans des plaques ELISA bloquées par la BSA avec des anticorps de capture anti-HA préalablement liés (Novus biological NB600-364 ; 15  $\mu$ g/ml) pendant 1 heure sous agitation à TA. Un anticorps anti-phospho-Ser520-DYRK1A (Eurogentec SE6974-75 ; 2,3 à 3,0 mg/ml) et un anticorps anti-DYRK1A (Abnova H00001859 ; 3  $\mu$ g/ml) ont ensuite été ajoutés pendant 1 heure à TA, puis ont été ajoutés un anticorps de détection anti-lapin Sulfa-TAG (réf MSD R32AB ; 1  $\mu$ g/ml) et un anticorps de détection anti-souris Sulfa-TAG (réf MSD R32-AC-1 ; 1  $\mu$ g/ml). Après 1 heure supplémentaire, le tampon de lecture a été ajouté et les plaques ont été lues sur le Sector Imager 2400 (Mesoscale). Les valeurs de  $CI_{50}$  pour l'inhibition de la phospho-Ser520-DYRK1A ont été calculées à partir des courbes de dose-réponse. Les résultats montrent que les composés de l'invention sont de puissants inhibiteurs de l'autophosphorylation cellulaire de DYRK1A Ser520. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

**EXEMPLE D : dosage pharmacodynamique dans des xénogreffes de tumeur pour l'inhibition de l'autophosphorylation de DYRK1A**

Pour les études pharmacodynamiques de l'inhibition de l'autophosphorylation de DYRK1A, des souris SCID femelles ont reçu par injection sous-cutanée des cellules humaines de leucémie lymphoblastique aiguë RS4 ;11. Quand les tumeurs ont atteint une taille de 200 à 300 mm<sup>3</sup>, les souris ont été réparties aléatoirement en groupes homogènes de 3 et ont reçu une unique administration orale des composés de l'invention à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. À différents moments après le traitement, habituellement 2 heures et 6 heures, des souris traitées et témoins ont été sacrifiées, les tumeurs ont été excisées et les protéines ont été extraites dans un tampon de lyse de tissu contenant 150 mM de NaCl, 20 mM de Tris-HCl pH 7,4, 1 % de triton X-100, 1 mM d'EGTA, 1 mM d'EDTA et des cocktails d'inhibiteurs de protéases (1 % v/v ; 539134 ; Calbiochem) et de phosphatases (1 % v/v ; 524625 ; Calbiochem). Les taux relatifs de phospho-Ser520-DYRK1A ont été déterminés par transfert de western. Pour cela, les lysats ont été dilués dans le tampon pour échantillon Laemmli (Bio-Rad) contenant 5 % v/v de β-mécapto-éthanol, chauffés pendant 5 minutes à 95 °C et résolus sur des gels Tris-glycine ou des gels NuPage Bis-Tris (Novex ; Invitrogen). Des étalons biotinylés de poids moléculaire (Cell Signaling Technology) ont été inclus dans tous les gels. Les protéines ont été transférées sur des membranes de nitrocellulose (Hybond, ECL ; Amersham), qui ont été bloquées dans le mélange solution saline tamponnée au Tris/0,1 % de tween 20 (TBST) contenant 5 % de lait, et sondées à 4 °C pendant une nuit avec l'anticorps anti-phospho-Ser520-DYRK1A (Eurogentec SE6974-75 ; 0,23 µg/ml dans 5 % de BSA) ou l'anticorps anti-DYRK1A (Abnova H00001859 ; 0,5 µg/ml dans 5 % de lait). Des anticorps secondaires conjugués à la peroxydase ont été dilués dans 5 % de lait et appliqués sur les membranes pendant 1 heure à 20 °C. La détection de la chimioluminescence a été réalisée au moyen du kit de détection de transfert de western ECL plus (Amersham) et a été enregistrée sur un hyperfilm ECL plus (Amersham). Les transferts ont été balayés en utilisant un densitomètre Bio-Rad GS-800 étalonné et une analyse quantitative des transferts de western a été réalisée en utilisant le logiciel TotalLab (Amersham). Le pourcentage d'inhibition de la phospho-Ser520-DYRK1A par rapport aux tumeurs témoins a été calculé en utilisant le rapport entre les signaux de la phospho-Ser520-DYRK1A et de la DYRK1A totale à chaque dose. Les résultats montrent que les composés de l'invention sont de

puissants inhibiteurs de l'autophosphorylation de DYRK1A Ser520 de tumeurs.

**EXEMPLE E : étude d'efficacité dans des xénogreffes de tumeur**

Pour les études d'efficacité anticancéreuse, des souris femelles nude NCr nu/nu ont reçu par injection sous-cutanée des cellules humaines de glioblastome U87-MG. Quand les 5 tumeurs ont atteint une taille d'environ 150 mm<sup>3</sup>, les souris ont été réparties aléatoirement en groupes homogènes de 8 et traitées par voie orale avec les composés de l'invention à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg une fois par jour pendant jusqu'à 3 semaines. L'efficacité anticancéreuse a été suivie par des mesures des tailles des tumeurs effectuées 10 au moins deux fois par semaine en utilisant des calibres, et les poids corporels ont été enregistrés afin de documenter une toxicité générale potentielle. Le pourcentage d'inhibition de la croissance tumorale (TGI) à un jour donné a été calculé avec la formule suivante : (1-[RTV(traité)/RTV(non traité)])x100, où RTV = volume relatif de la tumeur au jour donné par rapport au début du traitement. Les résultats montrent que les composés de l'invention sont de puissants inhibiteurs de la croissance tumorale.

**Tableau 1 :  $IC_{50}$  de l'inhibiteur de Dyrk1/Clk1**

	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) Dyrk1A dosage TR-FRET	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) Dyrk1A dosage ADP	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) Dyrk1B dosage TR-FRET	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) Clk1 dosage TR-FRET	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) CDK9 dosage TR-FRET	$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 1</b>		0,047				
<b>Exemple 2</b>	0,018	0,023	0,0222		4,41	0,48
<b>Exemple 3</b>		0,241				
<b>Exemple 4</b>	0,0253	0,044	0,044		10	
<b>Exemple 5</b>	0,0094	0,015	0,0005		10	
<b>Exemple 6</b>		0,07				
<b>Exemple 7</b>		0,039				
<b>Exemple 8</b>		0,038				
<b>Exemple 9</b>		0,06				
<b>Exemple 10</b>		0,085				
<b>Exemple 11</b>	0,0173	0,012	0,0132		10	
<b>Exemple 12</b>		2,041				
<b>Exemple 13</b>		1,373				
<b>Exemple 14</b>		0,043				
<b>Exemple 15</b>	0,0355	0,032	0,0143		10	
<b>Exemple 16</b>	0,0149	0,011	0,0178	0,0328	10	0,1402
<b>Exemple 17</b>	0,009	0,006	0,0013	0,0166	1,8543	0,0093
<b>Exemple 18</b>	0,0151	0,012	0,0003	0,024	10	0,0663
<b>Exemple 19</b>		0,025				
<b>Exemple 20</b>	0,0197	0,013				
<b>Exemple 21</b>	0,0102	0,023	0,0091		3,7762	
<b>Exemple 22</b>		0,018				
<b>Exemple 23</b>		0,015				
<b>Exemple 24</b>		0,066				
<b>Exemple 25</b>	0,0031	0,012	0,0079	0,0177	10	0,036
<b>Exemple 26</b>		0,029				
<b>Exemple 27</b>	0,0444	0,04	0,0522		10	

	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 28</b>		0,011				
<b>Exemple 29</b>		0,062				
<b>Exemple 30</b>		0,827				
<b>Exemple 31</b>		1,068				
<b>Exemple 32</b>	0,0056	0,015	0,0012		10	0,323
<b>Exemple 33</b>		0,165				
<b>Exemple 34</b>		0,278				
<b>Exemple 35</b>	0,0248	0,043	0,0094		10	0,8865
<b>Exemple 36</b>	0,0091	0,027	0,0062		5,5232	0,4857
<b>Exemple 37</b>	0,007	0,025	0,0005		10	0,358
<b>Exemple 38</b>		0,149				
<b>Exemple 39</b>		0,084				
<b>Exemple 40</b>		0,051				
<b>Exemple 41</b>		0,158				
<b>Exemple 42</b>		0,233				
<b>Exemple 43</b>		0,278				
<b>Exemple 44</b>		0,249				
<b>Exemple 45</b>	0,2005	0,496			30	0,6864
<b>Exemple 46</b>		0,369				
<b>Exemple 47</b>		0,372				
<b>Exemple 48</b>	0,043	0,044			10	0,208
<b>Exemple 49</b>		0,127				
<b>Exemple 50</b>		0,045				
<b>Exemple 51</b>	0,0029	0,013			10	0,126
<b>Exemple 52</b>	0,0043	0,007	0,0027	0,0167	10	0,0232
<b>Exemple 53</b>	0,0233	0,021			10	0,2375
<b>Exemple 54</b>	0,0129	0,032			10	0,5105
<b>Exemple 55</b>	0,0102	0,009	0,0043	0,0157	1,3025	0,0058
<b>Exemple 56</b>	0,0114	0,012			2,5354	0,0117
<b>Exemple 57</b>	0,0026	0,015	0,0098	0,0233	8,0604	0,0497

	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 58</b>	0,0215	0,01	0,0175	0,0245	10	0,0337
<b>Exemple 59</b>	0,0102	0,042	0,0191		10	0,2587
<b>Exemple 60</b>	0,003	0,011			10	0,0206
<b>Exemple 61</b>	0,0062	0,01	0,0029	0,0129	10	0,0115
<b>Exemple 62</b>	0,0186	0,008	0,0002	0,0162	10	0,021
<b>Exemple 63</b>	0,0107	0,014			10	0,0408
<b>Exemple 64</b>	0,0059	0,015	0,0093		10	0,2335
<b>Exemple 65</b>	0,0709	0,069			30	0,8984
<b>Exemple 66</b>	0,0107	0,045			10	0,3
<b>Exemple 67</b>		0,094				
<b>Exemple 68</b>		0,059				
<b>Exemple 69</b>	0,0016	0,006	0,0011		0,6478	0,0036
<b>Exemple 70</b>	0,0025	0,009	0,0015	0,0152	1,5031	0,027
<b>Exemple 71</b>	0,0051	0,008	0,0074	0,0237	10	0,031
<b>Exemple 72</b>	0,021	0,013			10	0,3
<b>Exemple 73</b>	0,0059	0,038			10	0,3
<b>Exemple 74</b>	0,0012	0,014		0,0184	10	0,1115
<b>Exemple 75</b>	0,0143	0,037			10	0,3
<b>Exemple 76</b>	0,0063	0,01	0,0005		10	0,0672
<b>Exemple 77</b>		0,057				
<b>Exemple 78</b>	0,0013	0,01	0,0145	0,0293	10	0,0721
<b>Exemple 79</b>	0,0021	0,008	0,008		10	0,105
<b>Exemple 80</b>	0,0059	0,004	0,0106		10	0,0156
<b>Exemple 81</b>	0,0085	0,014	0,0141		10	0,1659
<b>Exemple 82</b>	0,001	0,045	0,0199		10	
<b>Exemple 83</b>	0,0006	0,081	0,0404		10	
<b>Exemple 84</b>		0,006				0,0097
<b>Exemple 86</b>		0,121				
<b>Exemple 87</b>		1,939				
<b>Exemple 88</b>		2,091				

	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 89</b>	0,0492	0,077			30	
<b>Exemple 90</b>		10				
<b>Exemple 91</b>		0,038				
<b>Exemple 92</b>		0,087				
<b>Exemple 93</b>		0,176				
<b>Exemple 94</b>	0,0077	0,019	0,0112	0,0378	3	0,1549
<b>Exemple 95</b>	0,0979	0,066			30	0,5344
<b>Exemple 96</b>	0,0023	0,009	0,0315	0,0151	3	0,0119
<b>Exemple 97</b>		0,063				
<b>Exemple 98</b>		0,022		0,0241		0,1923
<b>Exemple 99</b>	0,0086	0,029	0,0293	0,0549	3	0,1921
<b>Exemple 100</b>		0,161				
<b>Exemple 101</b>		0,034				0,3
<b>Exemple 102</b>		0,293				
<b>Exemple 103</b>		0,694				
<b>Exemple 104</b>	0,0081	0,015	0,0167	0,0225	3	0,1055
<b>Exemple 105</b>		0,121				
<b>Exemple 106</b>		0,018		0,0171		0,1769
<b>Exemple 107</b>		0,666				
<b>Exemple 108</b>	0,0027	0,009	0,0092	0,0283	3	0,0491
<b>Exemple 109</b>		0,524				
<b>Exemple 110</b>		0,048				
<b>Exemple 111</b>		0,013				
<b>Exemple 112</b>		0,234				
<b>Exemple 113</b>		0,114				
<b>Exemple 114</b>		0,009		0,0162		0,006
<b>Exemple 115</b>	0,0031	0,005	0,0094	0,0172	3	0,0185
<b>Exemple 116</b>		0,005		0,0136		0,0009
<b>Exemple 117</b>	0,0059	0,01	0,0093	0,0195		0,0377
<b>Exemple 118</b>		0,011				

	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 119</b>	0,0066	0,02	0,0192	0,0828	3	0,2317
<b>Exemple 120</b>		0,115				
<b>Exemple 121</b>		0,066				
<b>Exemple 122</b>		0,05				
<b>Exemple 123</b>		0,071		0,0615		0,3
<b>Exemple 124</b>		0,296				
<b>Exemple 125</b>	0,053	0,073			3,72	
<b>Exemple 126</b>		0,418				
<b>Exemple 127</b>		0,011				0,0169
<b>Exemple 128</b>		0,009				0,0093
<b>Exemple 129</b>		0,072				
<b>Exemple 130</b>		0,26				
<b>Exemple 131</b>		0,6				
<b>Exemple 132</b>	0,0338	0,122			30	
<b>Exemple 133</b>		0,269				
<b>Exemple 134</b>		0,848				
<b>Exemple 135</b>		0,091				
<b>Exemple 136</b>		0,169				
<b>Exemple 137</b>		0,336				
<b>Exemple 138</b>		0,407				
<b>Exemple 139</b>		0,883				
<b>Exemple 140</b>		1,223				
<b>Exemple 141</b>		0,417				
<b>Exemple 142</b>		0,512				
<b>Exemple 143</b>		1,057				
<b>Exemple 144</b>		0,545				
<b>Exemple 145</b>		0,042				0,4706
<b>Exemple 146</b>		0,172				
<b>Exemple 147</b>		0,17				
<b>Exemple 148</b>	0,0042	0,007	0,0144	0,0303	10	0,0335

	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 149</b>		0,734				
<b>Exemple 150</b>	0,0034	0,74			1,1651	
<b>Exemple 151</b>		0,028				
<b>Exemple 152</b>		0,012				0,0101
<b>Exemple 153</b>		0,011				0,0146
<b>Exemple 154</b>		0,013				0,053
<b>Exemple 155</b>		0,024				0,3
<b>Exemple 156</b>		0,029				
<b>Exemple 157</b>		0,26				
<b>Exemple 158</b>	0,0655	0,15			30	
<b>Exemple 159</b>		0,012				0,0187
<b>Exemple 160</b>		0,184				
<b>Exemple 161</b>	0,0091	0,028	0,0252	0,1222	3	0,1501
<b>Exemple 162</b>		0,014				
<b>Exemple 163</b>		0,026		0,1041		0,1974
<b>Exemple 164</b>		0,015				0,0883
<b>Exemple 165</b>		0,301				
<b>Exemple 166</b>		0,025		0,2476		0,1179
<b>Exemple 167</b>		0,015		0,042		0,0444
<b>Exemple 168</b>		0,01				
<b>Exemple 169</b>		0,216				
<b>Exemple 170</b>		1,824				0,3
<b>Exemple 171</b>		0,033				
<b>Exemple 172</b>		0,037				
<b>Exemple 173</b>	0,0045	0,013	0,0051	0,0334	3	0,0497
<b>Exemple 174</b>		0,07				
<b>Exemple 175</b>		0,146				
<b>Exemple 176</b>		0,196				
<b>Exemple 177</b>		0,532				
<b>Exemple 178</b>	0,0052	0,013	0,0141	0,1795	3	0,0782

	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 179</b>	0,0031	0,014	0,0115	0,0425	10	0,0365
<b>Exemple 180</b>		0,079				
<b>Exemple 181</b>		0,019				0,15
<b>Exemple 182</b>		0,013				0,0142
<b>Exemple 183</b>		0,006				0,029
<b>Exemple 184</b>		0,012				0,0319
<b>Exemple 185</b>	0,0048	0,011	0,0158	0,0631	10	0,012
<b>Exemple 186</b>	0,0053	0,017	0,0211	0,0927	10	0,0855
<b>Exemple 187</b>	0,003	0,013	0,0081	0,0649	11,639	0,0342
<b>Exemple 188</b>		0,07				
<b>Exemple 189</b>		0,062				0,3
<b>Exemple 190</b>		0,419				
<b>Exemple 191</b>		0,006				0,0443
<b>Exemple 192</b>		0,008				0,048
<b>Exemple 193</b>		0,116				
<b>Exemple 194</b>		0,007				0,017
<b>Exemple 195</b>		0,008				0,0071
<b>Exemple 196</b>		0,023				0,1715
<b>Exemple 197</b>		0,009				
<b>Exemple 198</b>		0,017				0,1193
<b>Exemple 199</b>		0,148				
<b>Exemple 200</b>		0,027				
<b>Exemple 201</b>		0,012				
<b>Exemple 202</b>		0,144				
<b>Exemple 203</b>		0,155				
<b>Exemple 204</b>		0,089				
<b>Exemple 205</b>		0,055				
<b>Exemple 206</b>	0,0071	0,008	0,0133	0,0238	10	0,0015
<b>Exemple 207</b>	0,0049	0,01	0,0181	0,0545	7,8293	0,0694
<b>Exemple 208</b>		0,01				0,0041

	Cl <sub>50</sub> (µM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (µM) Dyrk1A dosage ADP	Cl <sub>50</sub> (µM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (µM) Cdk1 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (µM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl <sub>50</sub> (µM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
<b>Exemple 209</b>		0,032				0,1571
<b>Exemple 210</b>		0,05				0,3
<b>Exemple 211</b>		0,027				
<b>Exemple 212</b>		0,009				
<b>Exemple 213</b>	0,0026	0,008	0,0092	0,0172	3	0,057
<b>Exemple 214</b>		0,242				
<b>Exemple 215</b>		0,019				0,1032
<b>Exemple 216</b>	0,0145	0,021	0,0219	0,1212	10	0,0807
<b>Exemple 217</b>	0,0027	0,01	0,0077	0,0261	10	0,0385
<b>Exemple 218</b>		0,015				0,0289
<b>Exemple 219</b>		0,019				0,0325
<b>Exemple 220</b>		0,034				0,1933
<b>Exemple 221</b>		0,016				0,1323
<b>Exemple 222</b>		0,008				0,0442
<b>Exemple 223</b>		0,043				0,3
<b>Exemple 224</b>		0,03				0,2249
<b>Exemple 225</b>		0,037				

#### EXEMPLE F : Composition pharmaceutique : comprimés

1000 comprimés contenant une dose de 5 mg d'un composé choisi parmi les Exemples 1 à 225 .. 5 g

Amidon de blé ..... 20 g

Amidon de maïs ..... 20 g

5 Lactose ..... 30 g

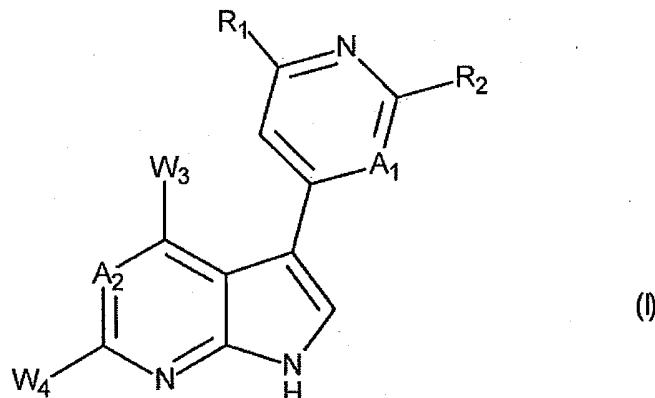
Stéarate de magnésium ..... 2 g

Silice ..... 1 g

Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- ◆ R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, -NR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub> ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 5 ◆ W<sub>3</sub> représente un groupe alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -Cy<sub>1</sub>, -Cy<sub>1</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-Cy<sub>1</sub>, étant entendu que les groupements alkyle définis ci-dessus peuvent être linéaires ou ramifiés,
- 10 ◆ W<sub>4</sub> représente un groupe cyano, un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe cycloalkyle,
- 15 ◆ R<sub>5</sub> et R<sub>5'</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ◆ R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- 20 ◆ A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> représentent, chacun indépendamment de l'autre, CH ou un atome d'azote,
- ◆ Cy<sub>1</sub>, Cy<sub>2</sub> et Cy<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe

hétéroaryle,

étant entendu que :

- "aryle" désigne un groupe phényle, naphtyle, biphenyle ou indényle,
- "hétéroaryle" désigne tout groupe mono- ou bi-cyclique composé de 5 à 10 chaînons de noyau, ayant au moins un groupement aromatique et contenant de 1 à 4 hétéroatomes sélectionnés parmi l'oxygène, le soufre et l'azote,
- "cycloalkyle" désigne tout groupe carbocyclique mono- ou bi-cyclique non-aromatique contenant de 3 à 11 chaînons de noyau, qui peut inclure des systèmes de noyaux condensés, pontés ou spiro,
- "hétérocycloalkyle" désigne tout groupe condensé ou spiro, mono- ou bi-cyclique non-aromatique contenant de 3 à 10 chaînons de noyau, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes ou groupes sélectionnés parmi l'oxygène, le soufre, SO, SO<sub>2</sub> et l'azote, qui peut inclure des systèmes de noyaux condensés, pontés ou spiro,

étant entendu qu'il est possible pour les groupes aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, d'être substitués par de 1 à 4 groupes sélectionnés parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou par de 1 à 3 atomes d'halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S- linéaire ou ramifié, hydroxy, oxo (ou N-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, -C(O)-OR<sub>c</sub>, -C(O)-R<sub>c</sub>, -O-C(O)-R<sub>d</sub>, -C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, -NR<sub>c</sub>-C(O)-R<sub>d</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou halogéno, étant entendu que R<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable correspondants.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> un groupe -NH<sub>2</sub>.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans lequel A<sub>1</sub> représente un groupe CH.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans lequel A<sub>1</sub> représente un atome d'azote.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel A<sub>2</sub> représente un atome d'azote.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel A<sub>2</sub> représente un groupe CH.

10 7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, dans lequel A<sub>2</sub> représente un groupe CH et A<sub>1</sub> représente un groupe CH.

15 8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel W<sub>3</sub> représente un groupe alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>', -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>, -NR<sub>a</sub>-Cy<sub>1</sub>-Cy<sub>2</sub>', -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -Cy<sub>1</sub>-O-alkyle (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>2</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-aryle, étant entendu que : (i) les groupements alkyle définis ci-dessus peuvent être linéaires ou ramifiés, (ii) Cy<sub>1</sub>' et Cy<sub>2</sub>' représentent, chacun indépendamment de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.

20 9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel W<sub>3</sub> représente -O-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub> ou -NR<sub>a</sub>-alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, où Cy<sub>1</sub> est un phényle ou une pyridine, ce dernier groupe étant éventuellement substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi méthoxy, méthyle ou halogéno.

25 10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel les groupes W<sub>4</sub> sont les suivants : méthyle ; propan-2-yle ; prop-1-én-2-yle ; éthényle ; cyano ; éthynyle ; cyclopropyle ; cyclopropyléthynyle.

**11.** Composé de formule (I) selon la revendication 10, dans lequel  $W_4$  est un groupe méthyle.

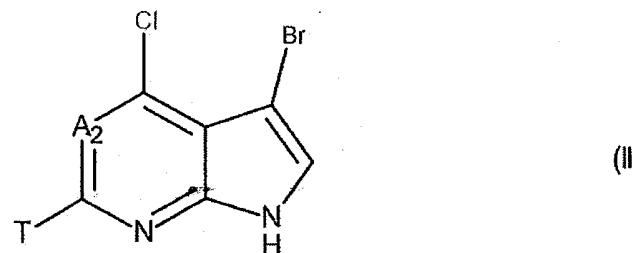
**12.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, sélectionné parmi les groupes suivants :

- 5 - 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 4-[2-méthyl-4-(thiophén-3-ylméthoxy)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-dichlorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 10 - 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-*N*-(2-méthylbenzyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 15 - 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl-*N*-[(3-méthylpyridin-2-yl)méthyl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-[(3-fluoropyridin-2-yl)méthyl]-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 20 - 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,

ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable correspondants.

- 25 **13.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

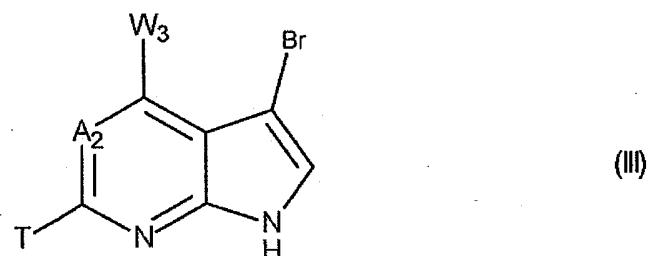
- 134 -



dans laquelle T représente un atome d'halogène, un groupe méthane-sulfanyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et  $A_2$  est tel que défini dans la formule (I),

5 ce composé étant soumis à une substitution nucléophile en présence d'un dérivé d'alcool ou d'amine approprié, ou soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,

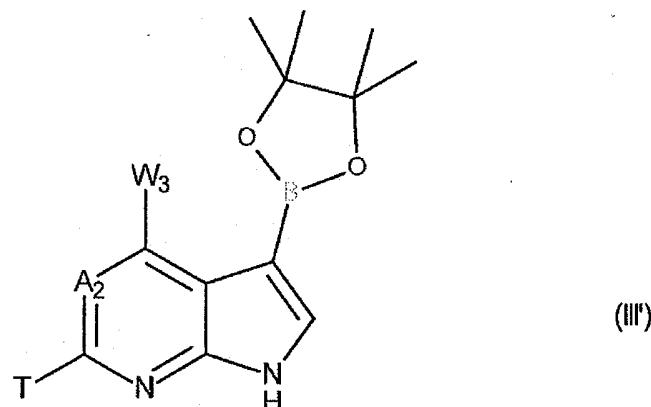
pour livrer le composé de formule (III) :



10 dans laquelle T est tel que défini ci-dessous,  $A_2$  et  $W_3$  sont tels que définis dans la formule (I),

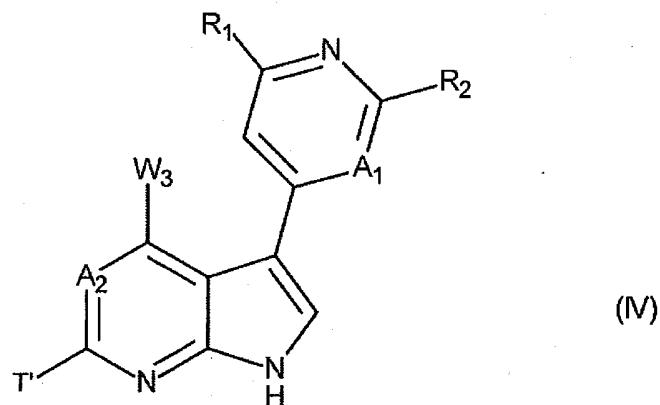
ce composé de formule (III) étant soit :

- (ii) transformé en son dérivé de méthanesulfonyle lorsque T représente un groupe méthanesulfanyle, puis mis à réagir avec NaCN et soumis de plus à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,
- 15 (iv) ou directement soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,
- (v) ou soumis à un couplage avec du 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane pour livrer :



ce composé de formule (III') étant de plus mis à réagir avec l'halogénure approprié,

pour livrer le composé de formule (IV) :



5 dans laquelle T' représente un atome d'halogène, un groupe cyano, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et W<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

ce composé de formule (IV) :

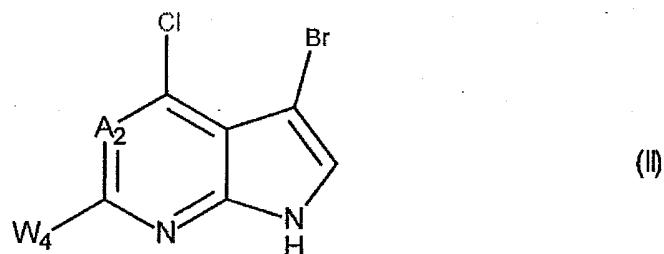
- pouvant être soumis à un couplage avec un dérivé d'acide alkynyle (ou alkényl) boronique ou sel dérivé d'alkynyle (ou alkényl) (trifluoro)borate approprié, lorsque T' représente un atome d'halogène,

pour livrer les composés de formule (I),

ce composé de formule (I) pouvant être purifié selon une technique de séparation classique, transformé, si on le souhaite, en ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable et facultativement séparé en ses isomères selon une technique de séparation classique,

5 étant entendu que, à tout moment considéré opportun au cours du procédé décrit ci-dessus, certains groupes (hydroxy, amino...) des réactifs ou des intermédiaires de synthèse peuvent être protégés, puis déprotégés, selon les besoins de la synthèse.

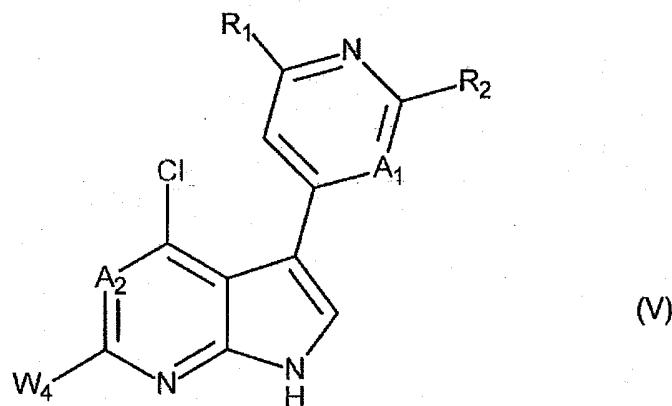
10 **14.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle  $W_4$  et  $A_2$  sont tels que définis dans la formule (I),

ce composé de formule (II) étant soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,

15 pour livrer le composé de formule (V) :



dans laquelle  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , et  $W_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

ce composé de formule (V) étant soit soumis à une substitution nucléophile, soit soumis à une réaction de couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié, ou soumis à un couplage avec un composé de formule  $\equiv R_3$ , dans laquelle  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou  $Cy_1$ ,

pour livrer les composés de formule (I),

ce composé de formule (I) pouvant être purifié selon une technique de séparation classique, transformé, si on le souhaite, en ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable et facultativement séparé en ses isomères selon une technique de séparation classique,

étant entendu que, à tout moment considéré opportun au cours du procédé décrit ci-dessus, certains groupes (hydroxy, amino...) des réactifs ou des intermédiaires de synthèse peuvent être protégés, puis déprotégés, selon les besoins de la synthèse.

**15.** Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

**16.** Composition pharmaceutique selon la revendication 15, pour utilisation dans le traitement du cancer ou des troubles neurodégénératifs.

**17.** Composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle le cancer est sélectionné parmi la leucémie aiguë à mégacaryoblastes (AMKL), la leucémie lymphoblastique aiguë (ALL), le cancer des ovaires, le cancer du pancréas, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), l'ostéosarcome (OS), le carcinome colorectal (CRC), le neuroblastome et le glioblastome.

**18.** Composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle les troubles neurodégénératifs sont sélectionnés parmi les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington, le syndrome de Down, le retard mental et les défauts moteurs.

5      **19.** Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 15, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer ou des troubles neurodégénératifs.

10     **20.** Utilisation selon la revendication 19, dans laquelle le cancer est choisi parmi la leucémie aiguë à mégacaryoblastes (AMKL), la leucémie lymphoblastique aiguë (ALL), le cancer des ovaires, le cancer du pancréas, les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST), l'ostéosarcome (OS), le carcinome colorectal (CRC), le neuroblastome et le glioblastome.

15     **21.** Utilisation selon la revendication 19, dans laquelle les troubles neurodégénératifs sont sélectionnés parmi les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington, le syndrome de Down, le retard mental et les défauts moteurs.

20     **22.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour utilisation dans le traitement du cancer ou des troubles neurodégénératifs.

25     **23.** Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou d'un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer ou des troubles neurodégénératifs.

30     **24.** Combinaison d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 avec un agent anticancéreux sélectionné parmi les agents génoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases, les inhibiteurs de voies de signalisation, les inhibiteurs de phosphatase, les inducteurs d'apoptose et les anticorps.

25. Composition pharmaceutique comprenant une combinaison selon la revendication 24, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

5        26. Combinaison selon la revendication 24, pour utilisation dans le traitement du cancer.

27. Utilisation d'une combinaison selon la revendication 24 dans la fabrication d'un médicament pour utilisation dans le traitement du cancer.

10      28. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour utilisation dans le traitement d'un cancer nécessitant une radiothérapie.

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

 établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche
N° d'enregistrement  
nationalFA 816368  
FR 1559259

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		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				
X	WO 2014/001973 A1 (PFIZER [US]) 3 janvier 2014 (2014-01-03) * page 18, ligne 19 - page 20, ligne 15; revendication 1 * -----	1-28	C07D401/14 C07D487/04 C07D213/73 C07D239/42 C07D207/44		
X	WO 2015/092592 A1 (PFIZER [US]) 25 juin 2015 (2015-06-25) * page 13, ligne 13 - page 15, ligne 9; revendication 1 * -----	1-28	A61K31/519 A61P35/00 A61P25/00		
X	EP 2 125 803 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV PARIS CURIE [FR]; UNIV CLAUDE BERNAR) 2 décembre 2009 (2009-12-02) * alinéa [0190]; revendications 1, 11, 12 * -----	1-28	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)		
			C07D		
1					
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur			
21 janvier 2016		Miniejew, Catherine			
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					
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)					

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1559259 FA 816368**

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 **21-01-2016**

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 2014001973	A1	03-01-2014	AR	091628 A1	18-02-2015
			AU	2013282869 A1	15-01-2015
			CA	2878054 A1	03-01-2014
			CL	2014003566 A1	10-04-2015
			CN	104395315 A	04-03-2015
			CO	7160063 A2	15-01-2015
			CR	20140566 A	09-01-2015
			DO	P2014000303 A	15-03-2015
			EA	201492125 A1	30-06-2015
			EP	2867236 A1	06-05-2015
			HK	1204619 A1	27-11-2015
			JP	2015522002 A	03-08-2015
			KR	20150027267 A	11-03-2015
			MD	20140130 A2	30-04-2015
			PE	01532015 A1	05-02-2015
			PH	12014502886 A1	23-02-2015
			SG	11201408044Q A	29-01-2015
			US	2014005183 A1	02-01-2014
			US	2015366874 A1	24-12-2015
			UY	34883 A	31-01-2014
			WO	2014001973 A1	03-01-2014
<hr/>					
WO 2015092592	A1	25-06-2015	AUCUN		
<hr/>					
EP 2125803	A1	02-12-2009	CA	2678007 A1	30-10-2008
			EP	2125803 A1	02-12-2009
			FR	2912744 A1	22-08-2008
			JP	2010518153 A	27-05-2010
			US	2010184790 A1	22-07-2010
			WO	2008129152 A1	30-10-2008
<hr/>					