

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.

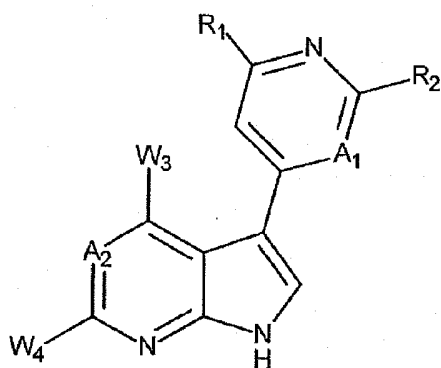
⑦2 Inventeur(s) : FIUMANA ANDREA, FOLOPPE
NICOLAS, RAY STUART, WALMSLEY DAVID, KOTS-
CHY ANDRAS, BURBRIDGE MICHAEL, FRANK et
CRUZALEGUI FRANCISCO HUMBERTO.

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 PREPRATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

⑤7 Composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₂, W₃, W₄, A₁, et A₂ sont tels que dé-
finis dans la description.



- 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.

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

- 2 -

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].

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
5 thérapie classique, une radiothérapie ou une thérapie ciblée, en tant que stratégie pour combattre les résistances.

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
10 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
15 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
20 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 différenciation neuronale prématurée et une diminution de neurones matures [Hämmerle *et al*, Development. 2011 ; 138(12) : 2543-54].

Il est donc clair que l'utilisation d'inhibiteurs de DYRK1A pourrait offrir une nouvelle
25 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 spliceosome [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 spliceosome par la phosphorylation des protéines constitutives riches en sérine-arginine (SR) [Bullock *et al*, Structure. 2009 ; 17(3) : 352-62]. En régulant l'activité du spliceosome de cette manière, de nombreux gènes sont capables d'exprimer plus d'un ARNm, ce qui
5 donne une diversité de protéines traduites. Les isoformes protéiques alternatives transcrites 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
10 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
15 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 spliceosome [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
20 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].

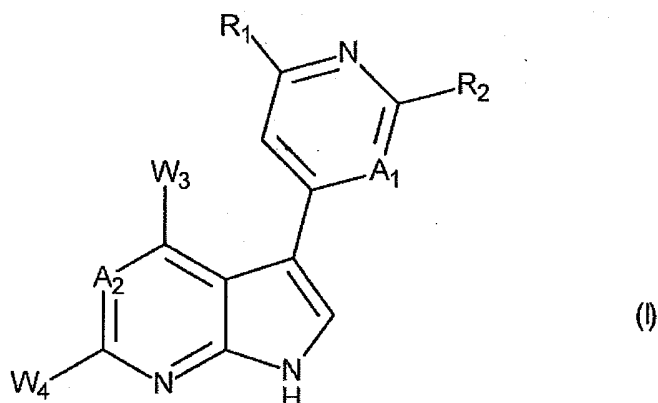
Il est donc clair que l'utilisation d'inhibiteurs de CLK1 pourrait offrir une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des troubles neurodégénératifs, en particulier la
25 maladie d'Alzheimer, ainsi que pour d'autres affections neurologiques telles que la maladie de Parkinson.

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
30 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) :



dans laquelle :

- ♦ R₁ et R₂ représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, -NR₅R₅' ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ W₃ représente un groupe alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁,
 10 -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁, -Cy₁-alkyle (C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₂, -alkyle (C₁-C₆)-Cy₁, -alkényle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₁-C₆)-O-Cy₁, étant entendu que les groupements alkyle définis ci-avant peuvent être linéaires ou ramifiés,
- ♦ W₄ représente un groupe cyano, un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe cycloalkyle,
 15
- ♦ R₅ et R₅' représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 20
- ♦ R_a et R_b représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ A₁ et A₂ représentent, chacun indépendamment de l'autre, CH ou un atome d'azote,

- 5 -

- ♦ Cy₁, Cy₂ et Cy₃ 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, biphényle 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,
- 10 - "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, SO₂ et
- 15 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par -NR_cR_d ou par de 1 à 3 atomes d'halogène, alkyle (C₁-C₆)-S- linéaire ou ramifié, hydroxy, oxo (ou *N*-oxyde le cas échéant), nitro, cyano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou halogéno, étant entendu que R_c et R_d représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe

20 alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

25

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, 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, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ un groupe -NH₂.

Dans un mode de réalisation de l'invention, A₁ représente un groupe CH.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, A₁ représente un atome d'azote.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, A₂ représente un atome d'azote.

En variante, A₂ représente un groupe CH. Lorsque A₂ représente un groupe CH, A₁ représente de préférence un groupe CH.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, W₃ représente un groupe alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁', -NR_a-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-Cy₁-Cy₂', -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₂, -alkyle (C₁-C₆)-Cy₁, -alkényle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₁-C₆)-O-aryle, étant entendu que : (i) les groupements alkyle définis ci-avant peuvent être linéaires ou ramifiés, (ii) Cy₁' et Cy₂' représentent, chacun indépendamment de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.

- 7 -

De préférence encore, W₃ représente -O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁ ou -NR_a-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁, où Cy₁ est un phényle ou une pyridine, ce dernier groupe étant éventuellement substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi méthoxy, méthyle ou halogéno.

Les groupes W₄ préférés sont les suivants : méthyle ; propan-2-yle ; prop-1-én-2-yle ;
 5 éthényle ; cyano ; éthyne ; cyclopropyle ; cyclopropyléthynyle. Le groupe méthyle est
 davantage préféré.

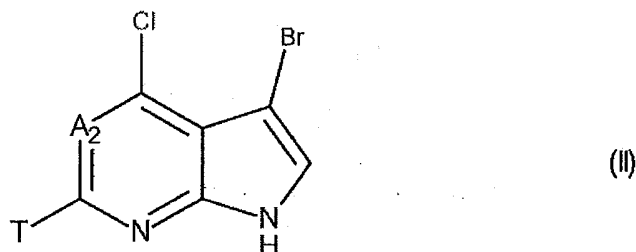
Les composés préférés selon l'invention sont inclus dans le groupe suivant :

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

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

- 8 -

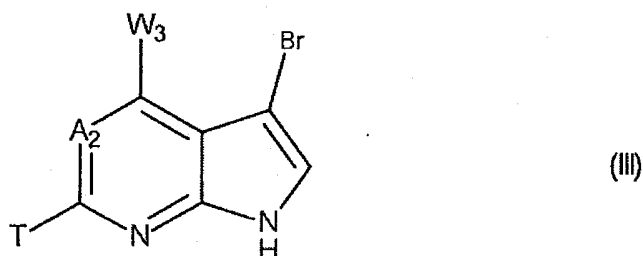
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I), ce procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



- 5 dans laquelle T représente un atome d'halogène, un groupe méthane-sulfanyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et A₂ 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) :



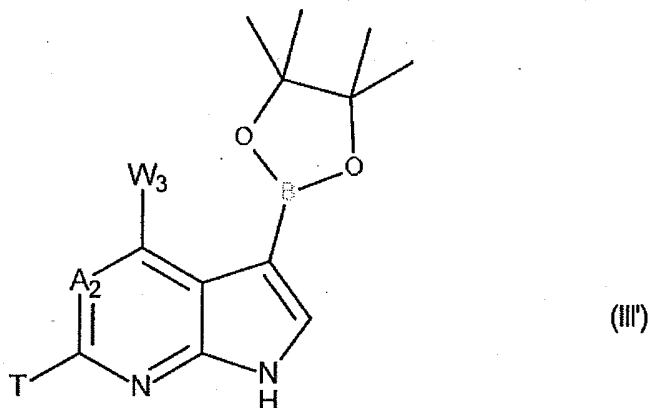
dans laquelle T est tel que défini ci-dessous, A₂ et W₃ sont tels que définis dans la formule (I),

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,

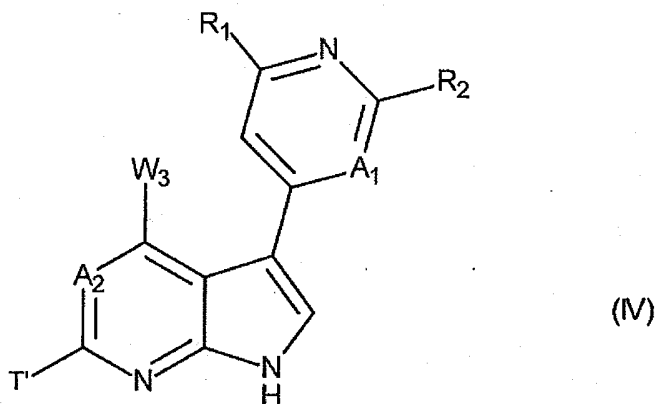
- 9 -

- (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,

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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et A₁, A₂, R₁, R₂ et W₃ 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 alkényle) boronique ou sel dérivé d'alkynyle (ou alkényle) (trifluoro)borate approprié, lorsque T' représente un atome d'halogène,

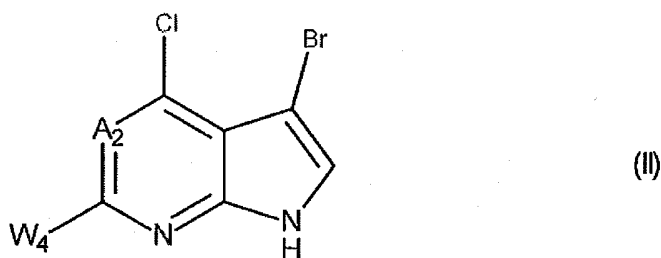
- 10 -

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 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.

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) :

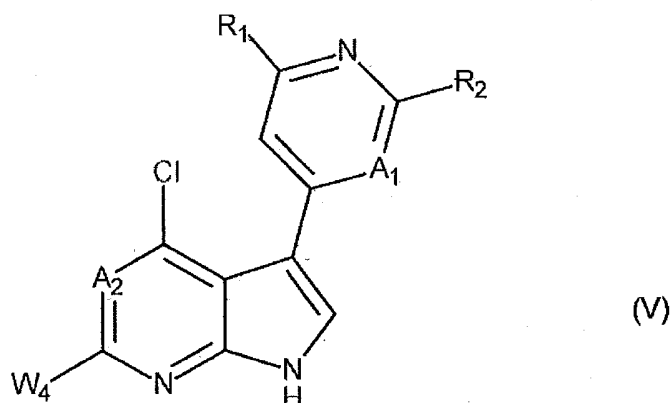


dans laquelle W_4 et A_2 sont tels que définis dans la formule (I),

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_1 , A_2 , R_1 , R_2 , et W_4 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_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.

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

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.

- 12 -

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.

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
10 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.

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

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on peut citer, plus particulièrement, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale,
25 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.

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

Liste des abréviations

	Abréviation	Nom
15	Ac	acétyle
	aq.	Aqueux
	Bn	benzyle
	Boc	groupe protecteur <i>tert</i> -butyloxycarbonyl
	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>mé</i> ta-chloroperoxybenzoïque
	Me	méthyle
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	ⁿ Bu	<i>n</i> -butyle
5	ⁿ BuPAd ₂	<i>n</i> -butyldiadémantylphosphine
	Pd/C	palladium sur carbone
	Ph	phényle
	PPh ₃	triphénylphosphine
	pTSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
10	RT	temps de rétention
	sat.	saturé
	SEM	[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle
	^t 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, Hengood, Royaume-Uni) ou par chromatographie éclair automatisée en utilisant un appareil Combiflash R_f (Teledyne Isco Inc.) en utilisant des colonnes pré-remplies de silice RediSep R_f (Teledyne Isco Inc.) ou des colonnes pré-remplies SilaSep (Silicycle Inc.). La chromatographie sur couche mince a
 25 été mise en œuvre avec des plaques de 5 x 10 cm enduites de gel de silice Merck Type 60 F₂₅₄.

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 μ m, C18, 30 x 2,1 mm (Phenomenex) ou Zorbax Eclipse Plus, 3,5 μ m, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent). Température : 35 °C.

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

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

Température : 55 °C.

10 Phase Mobile : A - H₂O + 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 μ L

15 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

- 16 -

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 le déplacement chimique connu du solvant. Les données de RMN du proton sont rapportées comme suit : déplacement chimique (δ) 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.

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 μ m C18(2), de 100 mm \times 20 mm de d.i. de Phenomenex, fonctionnant à un débit d'élution de 20 cm³min⁻¹ avec une détection UV à barrette de diodes (210–400 nm) et avec une répartition en fonction de la masse.

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.

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.

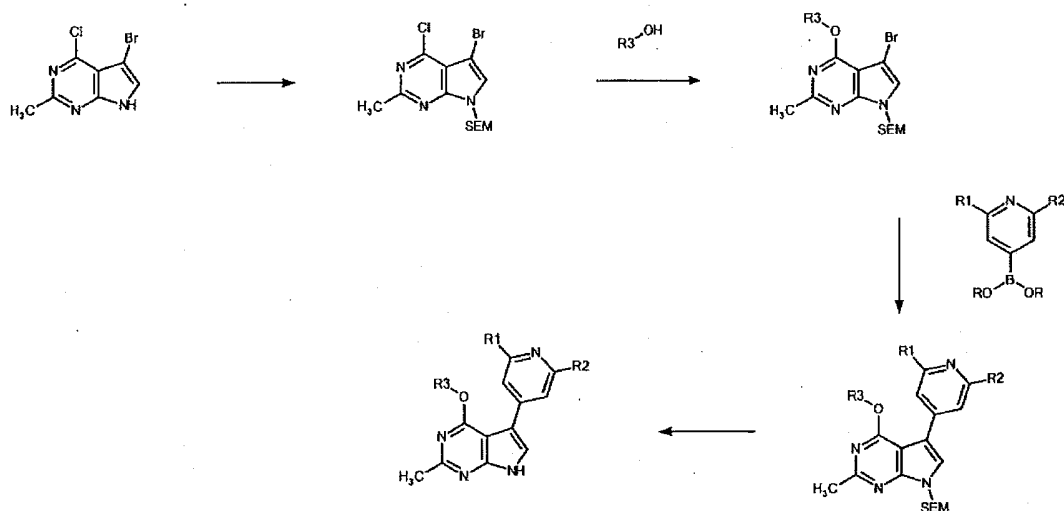
Certains composés de la présente invention ont été caractérisés en utilisant un appareil Agilent 1290 Infinity II connecté à un Agilent TOF 6230 à simple quadripôle avec une source ESI. Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés selon une ionisation en mode alterné positif-négatif sauf 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 -

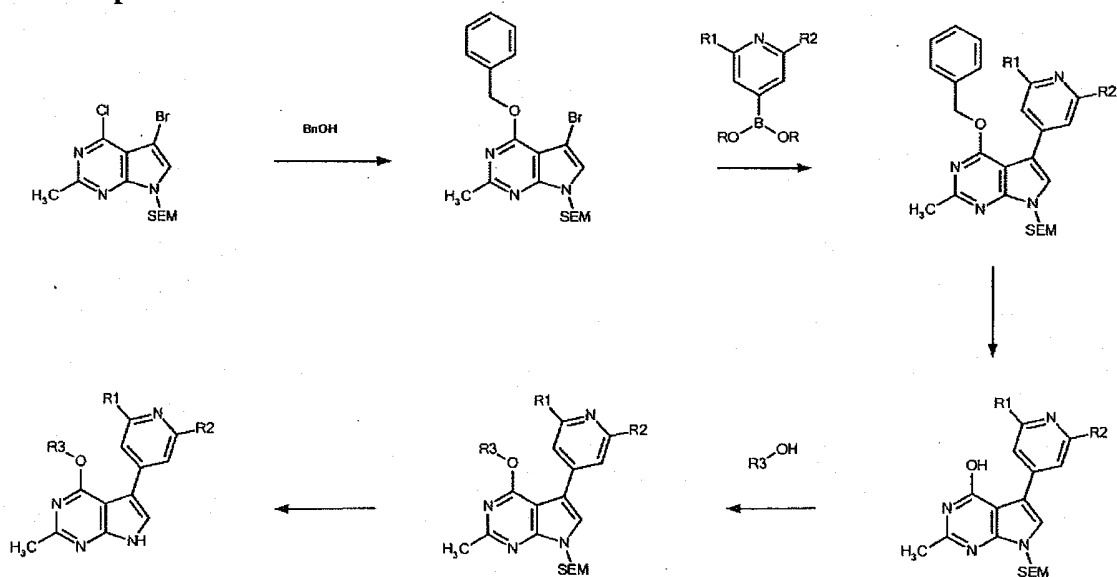
2,6 μ M C18, 50x2 mm, température de colonne à 55 °C. Tampon A : Eau /10 mM formiate d'ammonium / 0,04% (v/v) acide formique pH=3,5. Tampon B : Acétonitrile / 5,3 % (v/v) A / 0,04% (v/v) formique. (Volume d'injection : 1 μ L).

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

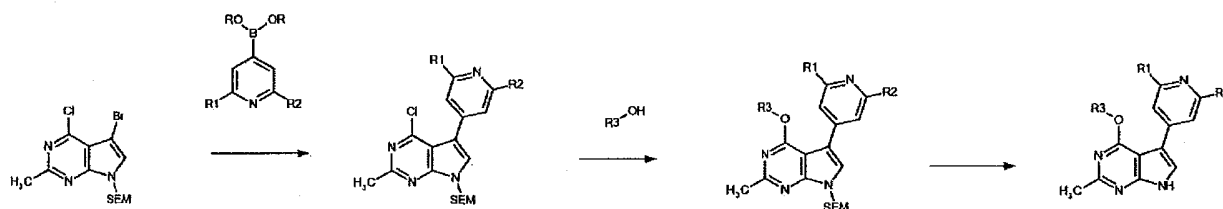
Mode Opératoire Général I



Mode Opératoire Général II



Mode Opératoire Général III



Dans les Modes Opératoires Généraux I, II et III :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),
- R₃ représente un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁,
 5 -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, étant entendu que Cy₁ et Cy₂ représentent, indépendamment l'un
 de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un
 20 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 N₂ 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 N₂.
 15 Le mélange réactionnel a été dilué avec de l'éther diéthylique (100 mL), lavé à la saumure (4 x 50 mL), séché sur MgSO₄ 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,67–3,57 (m, 2H), 2,74 (s,
 20 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 $[M+H]^+$

*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 N₂ à une suspension de NaH
5 (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 NH₄Cl (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été
10 séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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 ¹H (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).

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

*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 N₂. On a ajouté du carbonate de potassium (3 eq) et du
20 Pd(dtbpf)Cl₂ (10% en pds) et le mélange résultant a été dégazé sous N₂ 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 MgSO₄ et concentrée sous
vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant de l'EtOAc et de
25 l'isohexane comme éluant pour donner le produit (0,11 g, 0,30 mmol, 44%) sous forme
d'une huile.

RMN ¹H (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).

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

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 1 heure. 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 MgSO₄ 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.

RMN ¹H (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]⁺

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

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.

RMN ¹H (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]⁺

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

- 21 -

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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)

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 H₂ 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

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)

On a ajouté de la PPh₃ (1,5 eq) à température ambiante sous N₂ 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 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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 N₂ 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 NH₃ 1N dans du MeOH. Les fractions ont été concentrées sous vide et le résidu a été purifié via chromatographie éclair
10 en utilisant une solution de NH₃ 2N dans du MeOH et du DCM comme éluant pour donner le produit désiré (18 mg, 0,024 mmol, 17%) sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (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,
15 1H), 1,46 - 1,02 (m, 3H).

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

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 ¹H (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]⁺

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 $[M+H]^+$

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 1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[M+H]^+$

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.

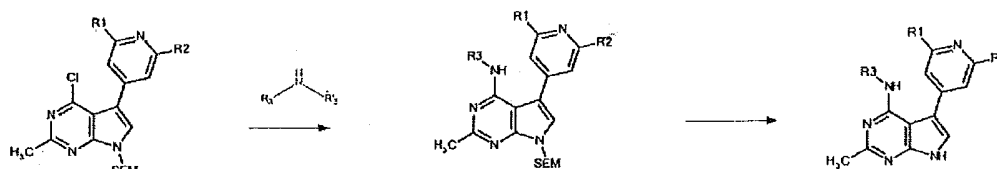
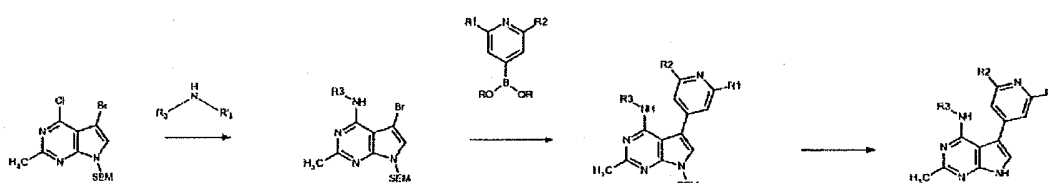
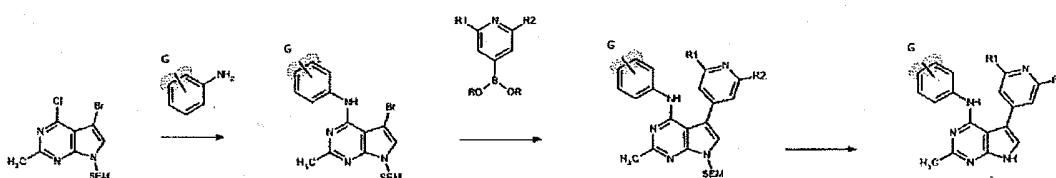
Tableau 1 : Données de HRMS (TOF, ESI)

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	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240,1011	241,1082	$[M + H]^+$

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

11	4-(benzyloxy)-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O	316,1324	317,1391	[M + H] ⁺
12	2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	323,1746	324,1818	[M + H] ⁺
13	2-méthyl-4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	337,1903	338,1975	[M + H] ⁺
14	2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-4-(tétrahydrofuran-2-ylméthoxy)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	310,1430	311,1508	[M + H] ⁺
15	4-(cyclopentylméthoxy)-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	308,1637	309,1711	[M + H] ⁺
16	2-méthyl-4-[(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl) méthoxy]-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂	321,1226	322,1299	[M + H] ⁺
17	4-[2-méthyl-4-(thiophén-3-ylméthoxy)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O S	337,0997	338,1068	[M + H] ⁺
18	4-[2-méthyl-4-(1,3-thiazol-5-ylméthoxy)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O S	338,0950	339,1025	[M + H] ⁺
19	4-[2-méthyl-4-(thiophén-2-ylméthoxy)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O S	337,0997	338,1072	[M + H] ⁺

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

Mode Opératoire Général IV**Mode Opératoire Général V****Mode Opératoire Général VI**

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

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, étant entendu que Cy₁ et Cy₂ 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou R₃ 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.

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
10 mélange réactionnel a été chauffé à 90 °C sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 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 MgSO₄ et concentrée sous vide pour donner le produit désiré (58 mg, >100%). La
15 pureté a été estimée à environ 90% par LCMS. Le composé a été utilisé sans autre purification.

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

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 ¹H (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)

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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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.
- 20 RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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

- 25 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

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

En partant de 5-bromo-4-chloro-2-méthyl-7-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Exemple 1, Etape 1**) (1,2 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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]-7H-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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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-7H-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.

- 31 -

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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_2 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_4 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

*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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

*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.

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 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)- <i>N,N</i> ,2-triméthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₄ H ₁₆ N ₆	268,1436	269,1519	$[\text{M} + \text{H}]^+$
30	4-[2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₆ H ₁₈ N ₆	294,1593	295,1672	$[\text{M} + \text{H}]^+$
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	C ₁₈ H ₂₃ N ₇	337,2015	338,2085	$[\text{M} + \text{H}]^+$

- 33 -

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

- 34 -

37	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(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] ⁺
38	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[(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] ⁺
39	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(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] ⁺
40	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(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] ⁺
41	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(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] ⁺

- 35 -

42	<i>N</i> -benzyl-2-méthyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₇ N ₅	315,1484	316,1547	[M + H] ⁺
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	C ₂₀ H ₁₉ N ₅	329,1640	330,1709	[M + H] ⁺
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	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S	321,1048	322,1121	[M + H] ⁺
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	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S	335,1205	336,1283	[M + H] ⁺
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	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O	320,1386	321,1450	[M + H] ⁺

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] ⁺
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] ⁺
49	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(1-phényléthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344,1749	345,1814	[M + H] ⁺
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] ⁺
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] ⁻

- 37 -

52	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F2 N6	366,1405	365,1341	[M - H] ⁻
53	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(pyridin-2-ylméthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H17 N7	331,1545	330,1471	[M - H] ⁻
54	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(4-fluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H17 F N6	348,1499	347,1416	[M - H] ⁻
55	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6 O	360,1699	359,1611	[M - H] ⁻
56	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(2-méthylbenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344,1749	343,1675	[M - H] ⁻

57	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
58	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
59	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[(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] ⁻
60	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[(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] ⁻
61	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-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] ⁻

62	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
63	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
64	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[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] ⁻
65	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
66	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[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] ⁻

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

72	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-6-ylmethyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H19 N7	369,1702	368,1629	[M - H] ⁻
73	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -(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] ⁻
74	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
75	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[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] ⁻
76	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(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] ⁻

77	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(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] ⁻
78	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -{[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] ⁻
79	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
80	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[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] ⁻
81	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻

82	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[1-(2,6-difluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₆	380,1561	379,1500	[M - H] ⁻
83	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(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	C ₁₉ H ₂₂ N ₆	334,1906	333,1845	[M - H] ⁻
84	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-méthoxybenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₉ F N ₆ O	378,1604	377,1540	[M - H] ⁻
85	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-méthoxyphényl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O	374,1855	373,1791	[M - H] ⁻
86	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-fluorophényl)éthyl]-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₉ F N ₆	362,1655	361,1593	[M - H] ⁻

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

92	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
93	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -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] ⁻
94	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁻
95	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(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] ⁻
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] ⁻

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

- 47 -

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

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

112	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁺
113	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[1-(3-méthoxy-pyridin-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] ⁺
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] ⁻
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] ⁺
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] ⁺

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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

122	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(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	C ₁₉ H ₁₈ F N ₇	363,1608	364,1636	[M - H] ⁺
123	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,2-difluoro-2-phényléthyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₆	380,1561	381,1635	[M - H] ⁺
124	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-méthyl- <i>N</i> -[2-(pyridin-2-yl)éthyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₉ N ₇	345,1702	346,1767	[M - H] ⁺
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	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O	338,1855	339,1931	[M - H] ⁺
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	C ₁₈ H ₂₃ N ₇ O	353,1964	354,2044	[M - H] ⁺

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

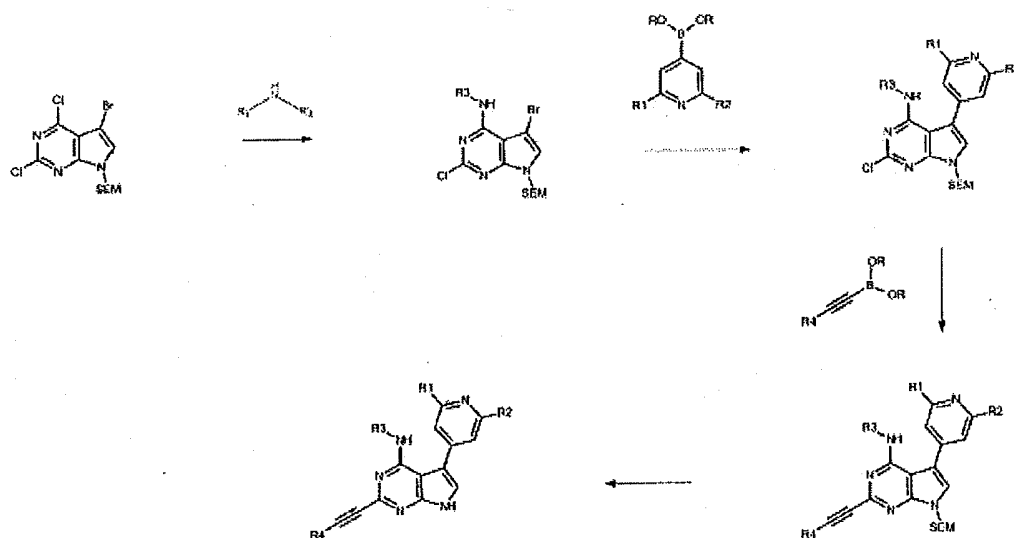
132	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂	360,1335	361,1332	[M - H] ⁺
133	4-[4-(4-méthoxypipéridin-1-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O	338,1855	339,1871	[M - H] ⁺
134	4-[2-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O	310,1542	311,1565	[M - H] ⁺
135	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]pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₁₈ N ₈	346,1654	347,1663	[M - H] ⁺
136	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]pyridin-2-amine	C ₁₉ H ₁₈ N ₈	358,1654	359,1659	[M - H] ⁺

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

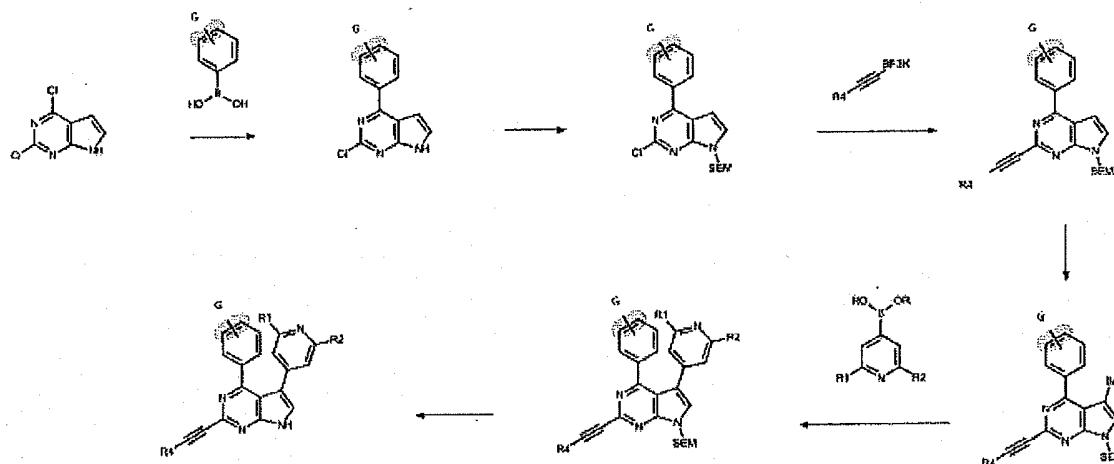
142	4-[4-(7,8-dihydropyrido[3,4- <i>b</i>]pyrazin-6(5 <i>H</i>)-yl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C19 H19 N9	373,1763	374,1760	[M - H] ⁺
143	4-[2-méthyl-4-(2-méthylmorpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C17 H21 N7 O	339,1808	340,1845	[M - H] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

- 56 -

Mode Opératoire Général VII

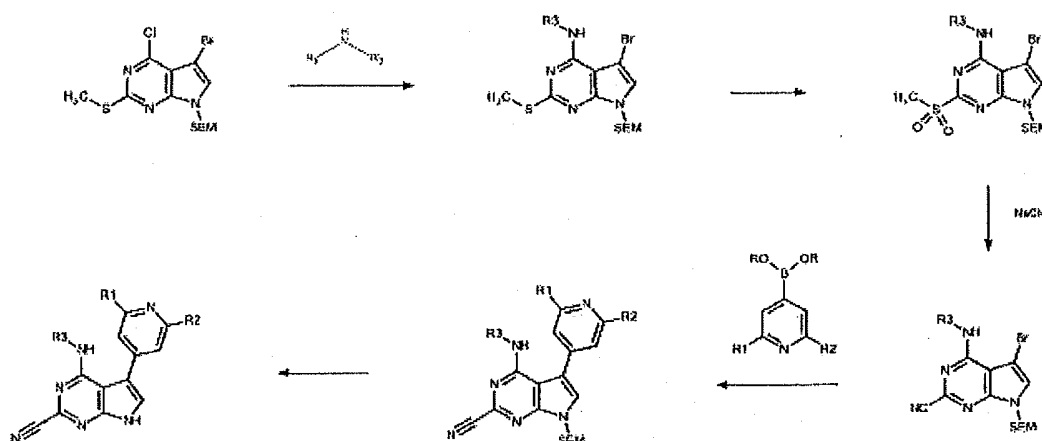


Mode Opératoire Général VIII

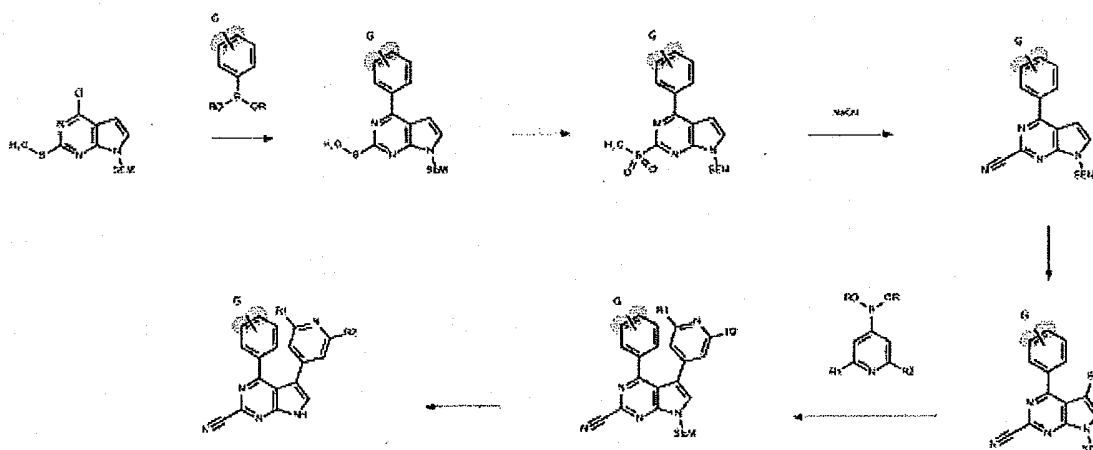


- 57 -

Mode Opérateur Général IX



Mode Opérateur Général X



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

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),

- 58 -

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, étant entendu que Cy₁ et Cy₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle,
- 5 et R'₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou R₃ et R'₃ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) 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

20 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]⁺

*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*

25

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

- 59 -

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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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 N₂. On a ajouté une solution aq. de Na₂CO₃ 2M (1 mL) et du tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0,08 mmol) et le mélange résultant a été dégazé sous N₂ 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 MgSO₄ 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 ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺

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 ; $m/z = 274 [M+H]^+$

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.

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 ; $m/z = 404 [M+H]^+$

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.

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 ; $m/z = 434 [M+H]^+$

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 N₂ 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 MgSO₄ 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.

RMN ¹H (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]⁺

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.

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

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.

RMN ¹H (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).

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

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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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 N₂ 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 NaHCO₃ (20 mL) et du DCM (20 mL). La phase organique a été
- 20 séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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.
- 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 N₂ 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

- 63 -

phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO_4 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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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
10 *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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etape 5 : 5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-
20 *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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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.
- RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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).
- 20 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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)

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 N₂ à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité à 80 °C toute une nuit sous N₂. 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.

RMN ¹H (399 MHz, CDCl₃) δ 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

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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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).

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

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, 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- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆	392,1561	391,1494	$[M - H]^-$
148	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-éthynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₆	376,1248	375,1193	$[M - H]^-$
149	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-(prop-1-én-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆	392,1561	391,1479	$[M - H]^-$

150	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-(propan-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₆	394,1718	393,1650	[M - H] ⁻
151	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-éthényl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₆	378,1405	377,1342	[M - H] ⁻
152	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-(cyclopropyléthynyl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₆	416,1561	417,1618	[M - H] ⁺
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	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₂	395,1382	396,1383	[M - H] ⁺
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	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₂	410,1491	411,1546	[M - H] ⁺
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	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	370,1178	371,1182	[M - H] ⁺

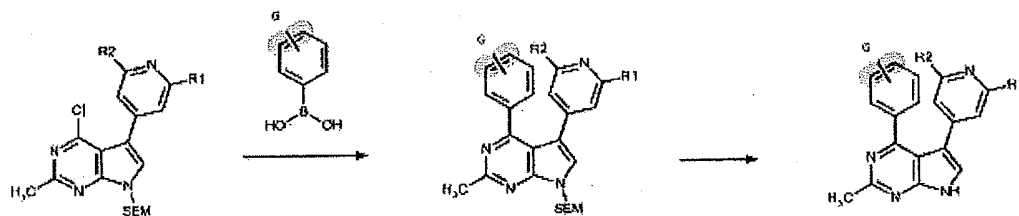
- 68 -

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	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₂	355,1069	356,1108	[M - H] ⁺
157	5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2-carbonitrile	C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₇	377,1200	378,1242	[M - H] ⁺
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	C ₁₉ H ₁₃ N ₇ O ₂	371,1131	370,1036	[M - H] ⁻

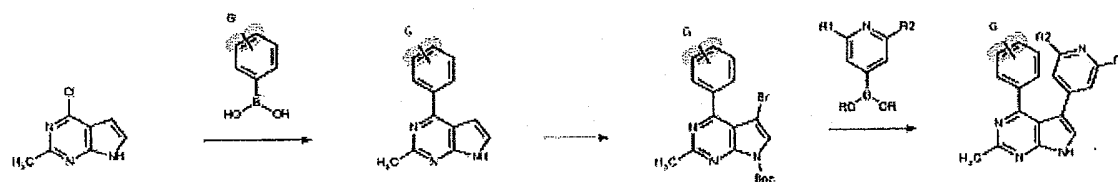
L'Exemple 150 a été préparé à partir de l'Exemple 149 en utilisant le procédé décrit dans la Préparation 5.

- 69 -

Mode Opératoire Général XI

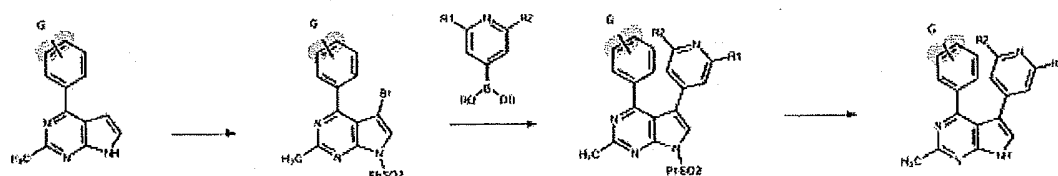


Mode Opératoire Général XII

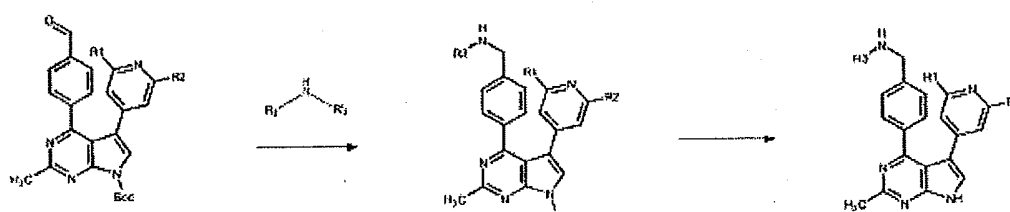


- 70 -

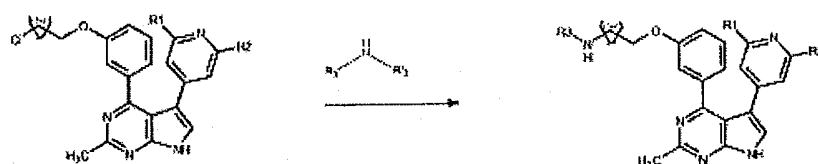
Mode Opérateur Général XIII



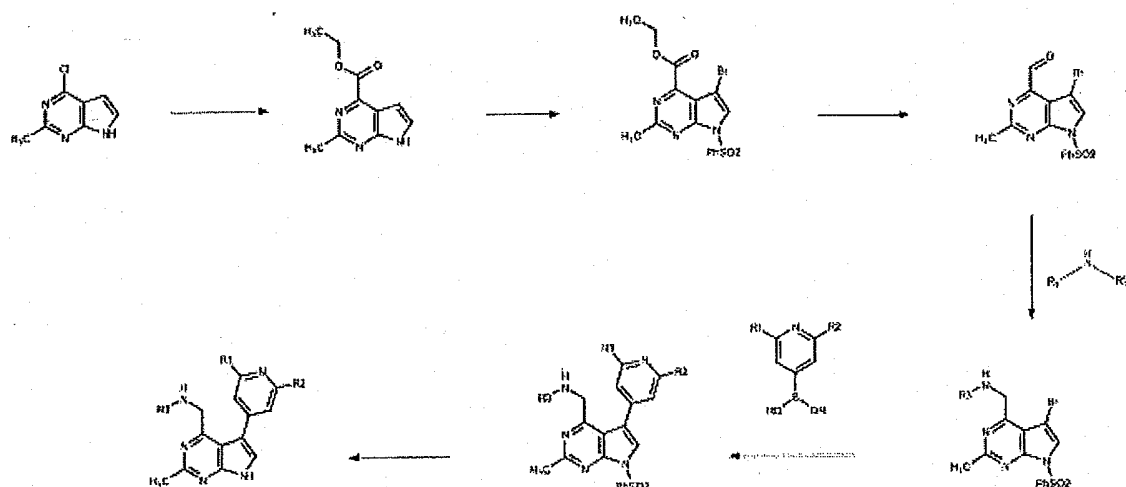
Mode Opérateur Général XIV



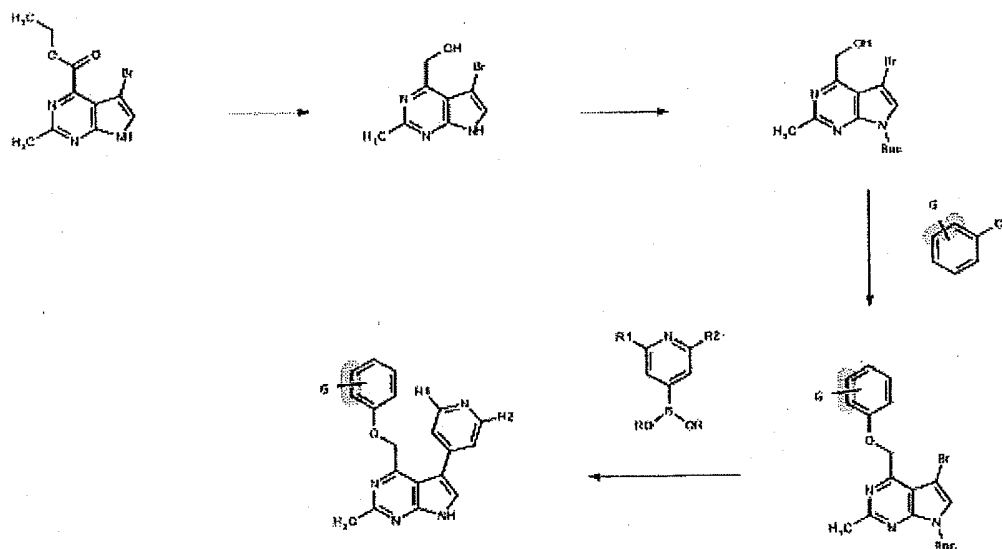
Mode Opérateur Général XV



Mode Opérateur Général XVI



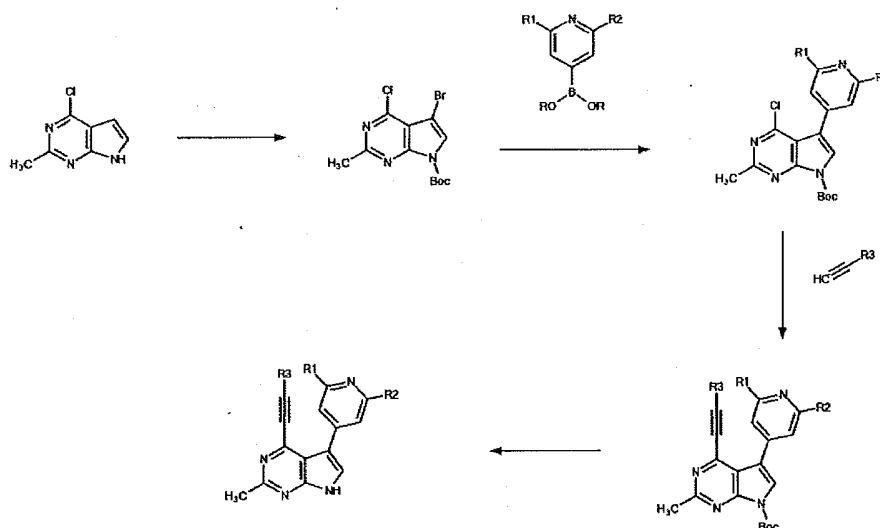
Mode Opératoire Général XVII



Dans les Modes Opératoires Généraux XI à XVII :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),
- 5 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, étant entendu que Cy₁ et Cy₂ 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10 ou R₃ 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 R₃ représente un hydrogène, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.

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

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

10 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 *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-méthoxyphényl)boronique (1,1 eq) et en suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 3, le produit désiré (104 mg, 0,179 mmol,

15 88%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc cassé.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺

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 N₂ 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 NaHCO₃ (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 ¹H (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]⁺

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 N₂. On a ajouté du carbonate de césium (2 eq) et du Pd(dppf)Cl₂ (10% en pds) et le mélange résultant a été dégazé sous N₂ 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]⁺

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 N₂ 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 N₂ 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 MgSO₄ 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 ¹H (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]⁺

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 N₂. On a ajouté du carbonate de potassium (3 eq) et du Pd(dtbpf)Cl₂ (10% en pds) et dégazé le mélange résultant sous N₂ pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel a été chauffé à 65 °C toute une nuit sous N₂, 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 MgSO₄ 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 NaHCO₃, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide. Le résidu a été purifié via chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner, après

- 75 -

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

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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_2 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

15 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 benzènesulfonyl (1,1 eq) sous N_2 . 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_4

20 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

- 76 -

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 $[M+H]^+$

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

5 *pyridin-2-amine (Préparation 20)*

On a ajouté du K_2CO_3 (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

10 produit (10 mg, 0,027 mmol, 15%) sous forme d'un solide blanc.

RMN 1H (399 MHz, DMSO- d_6) 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 $[M+H]^+$

15 **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 cyanoborohydrure de sodium (1,5 eq), à température ambiante sous N_2 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 $NaHCO_3$ (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 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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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 concentré 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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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_2CO_3 (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-

20 2-[3-(3-chloropropoxy)phényl]-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane

(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

25 chromatographie éclair en utilisant du MeOH et du DCM comme éluant pour donner, après trituration avec du MeCN, le produit (30 mg, 0,067 mmol, 53%) sous forme d'un solide blanc cassé.

- 78 -

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

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

De la 4-chloro-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (4 g, 23,87 mmol), de l'acétate de sodium (2 eq), du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,07 eq) et du 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (0,07 eq)
10 dans de l'éthanol (140 mL) ont été combinés dans une bouteille réactionnelle de Parr sous N_2 . Le système a été purgé trois fois avec du monoxyde de carbone et pressurisé jusqu'à 28 livres/pouce². 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
15 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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etape 2 : 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2-méthyl-7H-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
25 obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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 N₂ 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 MgSO₄ 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]⁺ 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]⁺

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 ¹H (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]⁺

- 80 -

Etape 6 : 4-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)méthyl]-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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺

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 LiBH₄ (2 eq) par portions à 0 °C sous N₂ 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 NaHCO₃ (10 mL) et de l'EtOAc (10 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,96 (d, 2H), 2,65 (s, 3H).

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 $[M+H]^+$

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 $[M+H]^+$

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.

RMN 1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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).

20

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

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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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 Et₃N (4 ml) et
 15 du THF (1 mL). La solution a été purgée avec du N₂ pendant 5 minutes avant d'ajouter du Pd(PPh₃)₂Cl₂ (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
 25 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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-[(<i>E</i>)-2-phényléthényl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₂₀ H ₁₇ N ₅	327,1484	328,1564	[M - H] ⁺
160	4-[2-méthyl-4-(2-phényléthyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₀ H ₁₉ N ₅	329,1640	328,1574	[M - H] ⁻
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 ₂₀ H ₁₆ N ₆	340,1436	341,1519	[M - H] ⁺
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 ₁₉ H ₁₆ F N ₅ O	349,1339	348,1269	[M - H] ⁻

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

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

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

- 87 -

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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

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

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] ⁻
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] ⁻
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] ⁻
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] ⁻
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] ⁺

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] ⁻
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] ⁻
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

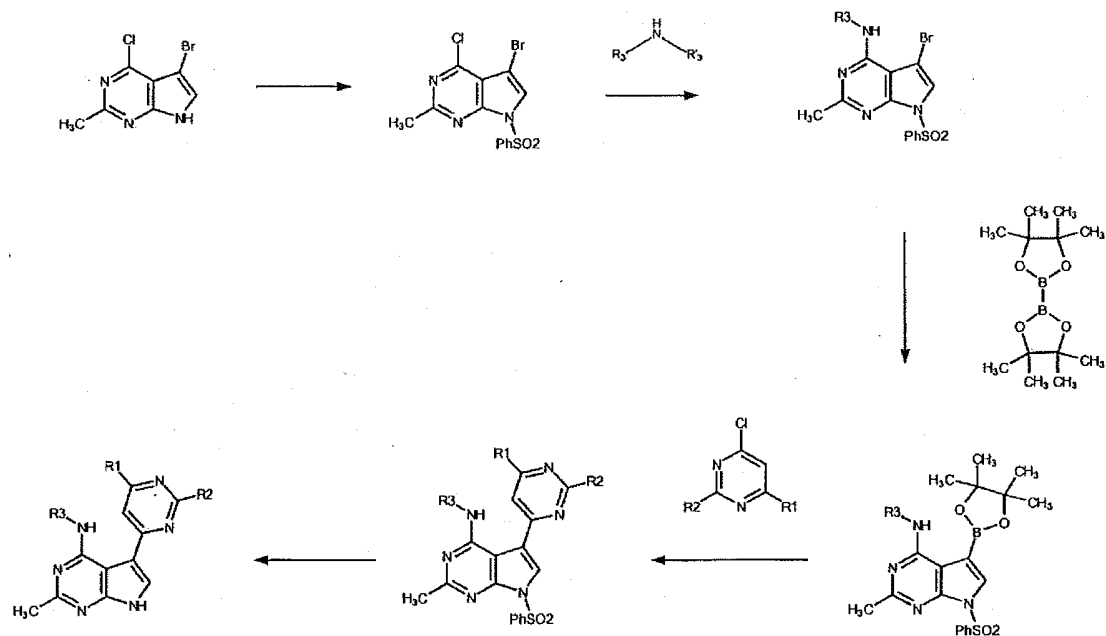
198	4-[4-(cyclopropyléthynyl)-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5	289,1327	288,1228	[M + H] ⁻
199	4-(2-méthyl-4-{3-[3-(pipéridin-1-yl)propoxy]phényl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C26 H30 N6 O	442,2481	443,2474	[M + H] ⁺
200	4-(2-méthyl-4-{3-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propoxy]phényl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-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

203	4-(4-{3-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl}-2-méthyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O	388,2012	389,1996	[M + H] ⁺
204	4-(2-méthyl-4-{3-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₂	430,2117	431,2096	[M + H] ⁺

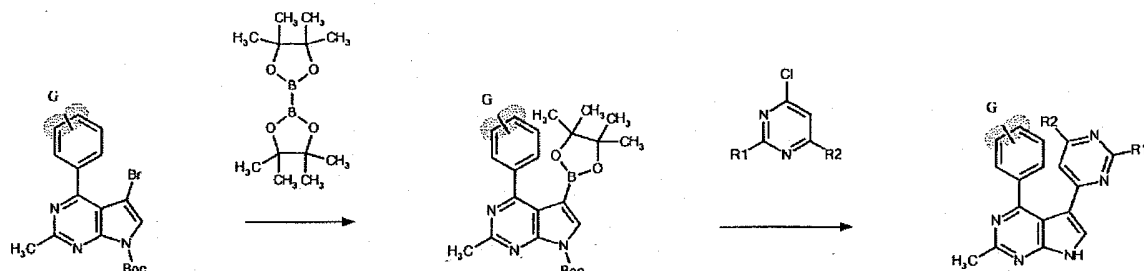
5 L'Exemple 160 a été préparé à partir de l'Exemple 159 en utilisant le procédé décrit dans la Préparation 5. L'Exemple 188 a été préparé à partir de l'Exemple 187 en utilisant le procédé décrit dans la Préparation 5. Les Exemples 189 et 190 ont été préparés à partir de l'Exemple 188 par HPLC préparative 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 ¹H (399 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7,18 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

- 93 -

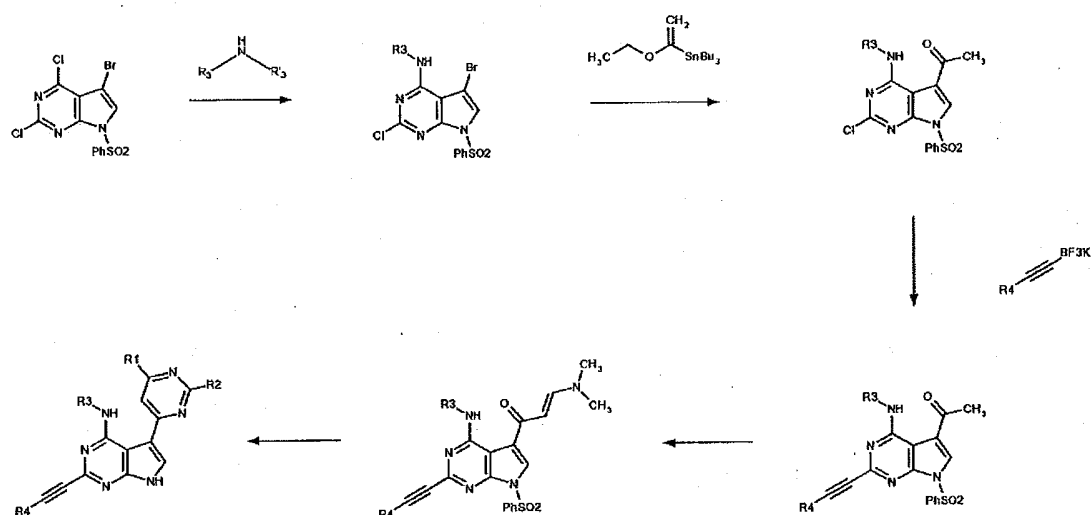
Mode Opératoire Général XIX



Mode Opératoire Général XX



Mode Opératoire Général XXI



Dans les Modes Opératoires Généraux XIX, XX et XXI :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

5 -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂,
étant entendu que Cy₁ et Cy₂ 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

10 ou R₃ et R'₃ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un
hétéroaryle,

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) 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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)-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.

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 PdCl₂(PPh₃)₂ (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 N₂ 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 célite, lavé avec de l'EtOAc. La phase organique a été lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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.

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

- 96 -

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

5 **Préparation 3**, le produit (0,551 g, 1,08 mmol, 64%) a été obtenu sous forme d'un solide brun pâle.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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).

10 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

15 été obtenu sous forme d'un solide orange pâle.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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

20

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.

25 RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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

5 **Préparation 8**, le produit désiré (0,562 g, 1,12 mmol, 87%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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 PdCl₂(PPh₃)₂ (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 N₂ pendant 5 minutes avant d'être chauffé à 140 °C

15 sur un réacteur à micro-ondes CEM pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été filtré à travers un tampon de célite, lavé avec de l'EtOAc. La phase organique a été lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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

25 **Préparation 3**, le produit désiré (85 mg, 0,165 mmol, 40%) a été obtenu sous forme d'un solide brun pâle.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

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

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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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(1H)-yl)-2-éthynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine

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

5 En partant de 7-(benzènesulfonyl)-5-bromo-2,4-dichloro-7H-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]

Etape 2 : 1-[7-(benzènesulfonyl)-2-chloro-4-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-2-yl)-7H-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 N₂ à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité à 100 °C toute une nuit sous N₂. 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 NaHCO₃ (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été
20 séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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]⁺

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 ^1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5 *Etape 4 : 1-[7-(benzènesulfonyl)-2-[2-(tert-butyl diméthylsilyl)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-butyl diméthyl[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.

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

Etape 5 : 1-[7-(benzènesulfonyl)-2-[2-(tert-butyl diméthylsilyl)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)

15 On a ajouté du diméthylacétal de *N,N*-diméthylformamide (6 eq) à température ambiante sous N_2 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_4 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.

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

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_2 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_3 ,

- 101 -

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, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2$ N7	381,1513	382,1569	$[\text{M} + \text{H}]^+$

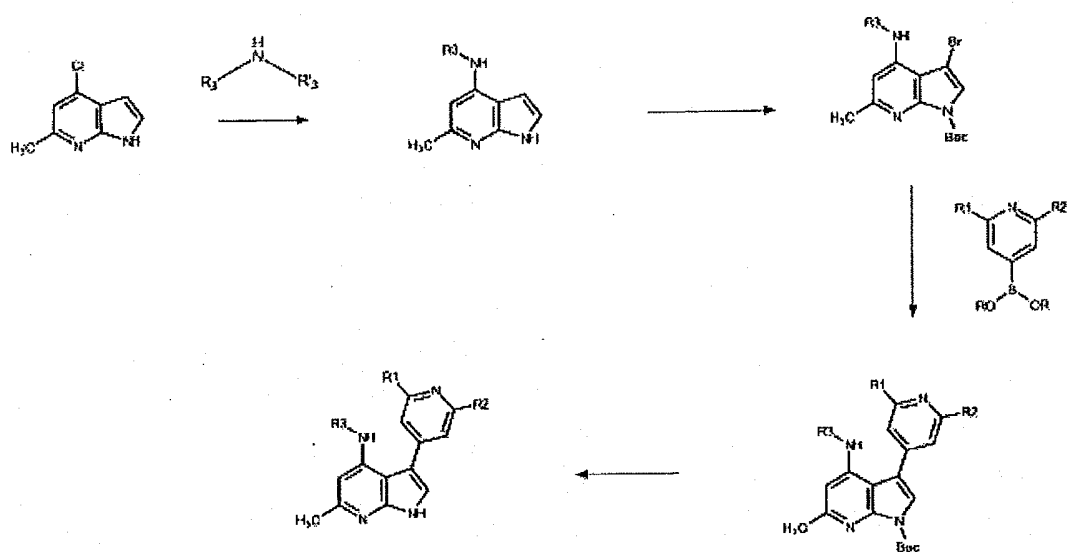
- 102 -

206	5-(2-aminopyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(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] ⁺
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] ⁺
208	5-(2-aminopyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-4-yl)méthyl-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] ⁻
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] ⁺
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] ⁻

- 103 -

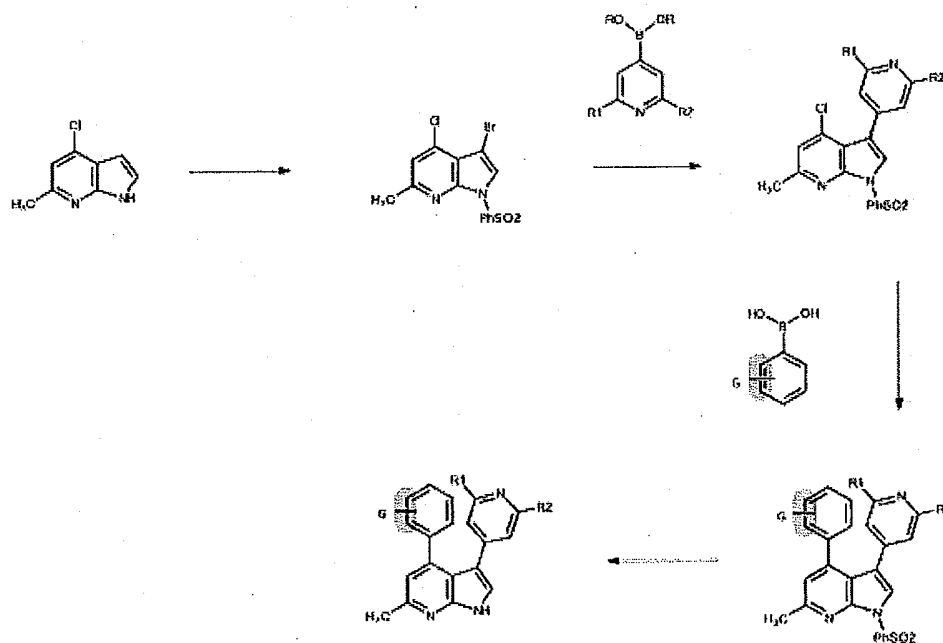
211	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl)-2-éthynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C21 H17 N7	367,1545	366,1442	[M + H] ⁺
212	5-(6-aminopyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H15 F2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

Mode Opérateur Général XXII

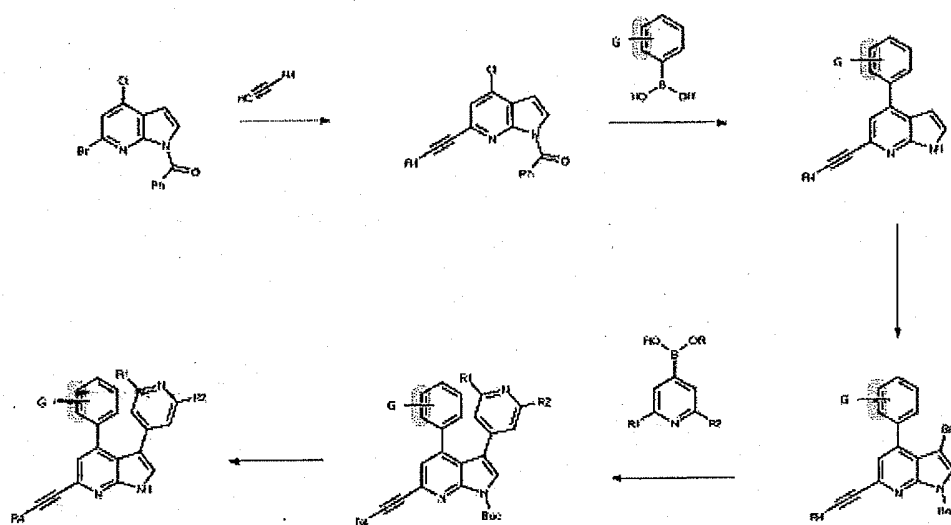


- 104 -

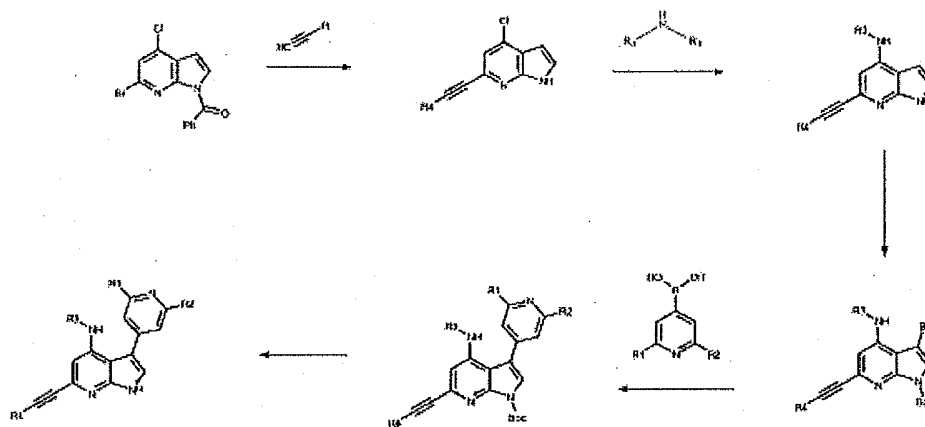
Mode Opératoire Général XXIII



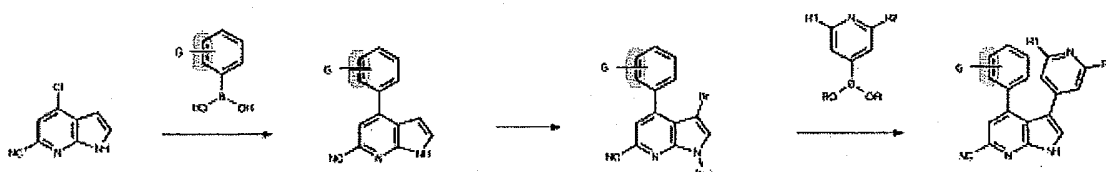
Mode Opératoire Général XXIV



Mode Opérateur Général XXV



Mode Opérateur Général XXVI



Dans les Modes Opératoires Généraux XXII à XXIV :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, étant entendu que Cy₁ et Cy₂ 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou R₃ et R'₃ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ou un hétéroaryle,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupe cycloalkyle,

- 106 -

- 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-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine

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

On a ajouté de la 2,6-difluorobenzylamine (2 eq) et du pTSA.H₂O (2 eq) sous N₂ à température ambiante à une solution de 4-chloro-6-méthyl-1H-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
10 un réacteur à micro-ondes CEM pendant 4 heures. Le mélange a été dilué avec une solution aq. sat. de NaHCO₃ (20 mL) et de l'EtOAc (20 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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.

15 RMN ¹H (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]⁺

Etape 2 : 3-bromo-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino}-6-méthyl-1H-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.

RMN ¹H (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).

25 LC/MS (procédé A) : RT = 2,53 min ; m/z = 452 [M+H]⁺

- 107 -

Etape 3 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorophényl)méthyl]amino}-6-méthyl-1H-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]⁺

Etape 4 : 3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthyl-1H-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 ¹H (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]⁺

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

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

En partant de 4-chloro-6-méthyl-1H-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 ¹H (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]⁺

- 108 -

Etape 2 : 4-[1-(benzènesulfonyl)-4-chloro-6-méthyl-1H-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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺

Etape 3 : 4-[1-(benzènesulfonyl)-4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-méthyl-1H-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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺

Etape 4 : 4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-méthyl-1H-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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

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

En partant de 1-benzoyl-6-bromo-4-chloro-1H-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]⁺

10 *Etape 2 : 6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-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.

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

Etape 3 : 3-bromo-6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-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.

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

Etape 4 : 3-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-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 $[M+H]^+$

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 1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[M+H]^+$

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 Et₃N (15 ml) et du THF (3 mL). La solution a été purgée avec du N₂ pendant 5 minutes avant d'ajouter du Pd(PPh₃)₂Cl₂ (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 MgSO₄ 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 1H (399 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $[M+H]^+$

- 111 -

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 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 rempli de N₂. On a ajouté à température ambiante sous N₂ 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 DCM (50 mL). La phase organique a été séparée, lavée à la saumure, séchée sur MgSO₄ 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.

RMN ¹H (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]⁺

Etape 3 : 3-bromo-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 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.

RMN ¹H (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]⁺

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 ¹H (399 MHz, Chloroforme-d) δ 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)-1H-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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-6-carbonitrile

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

En partant de 4-chloro-1H-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 ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺

Etape 2 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-bromo-6-cyano-1H-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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-6-carbonitrile

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.

RMN ¹H (399 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺

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)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-6-méthyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-amine	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₅	365,1452	366,1514	[M + H] ⁺
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 ₁₈ H ₁₄ F N ₅	319,1233	320,1299	[M + H] ⁺
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 ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	408,1586	409,1618	[M + H] ⁺
216	3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropyléthynyl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-amine	C ₂₄ H ₁₉ F ₂ N ₅	415,1609	416,1638	[M + H] ⁺
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 ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	358,1430	359,1428	[M + H] ⁺

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	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	409,1539	410,1570	[M + H] ⁺
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	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	394,1430	395,1430	[[M + H] ⁺
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	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₂	354,1117	355,1120	[M + H] ⁺
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	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₂	369,1226	368,1146	[M + H] ⁺
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	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂	344,1273	343,1191	[M + H] ⁺

- 116 -

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	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₂	355,1069	354,1014	[M + H] ⁺
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	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	370,1178	371,1170	[M + H] ⁺
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	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O	371,1746	372,1738	[M + H] ⁺

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*TM (Perkin Elmer TRF0109, 100 nM) dans un tampon réactionnel composé de 50 mM d'HEPES pH7,4, 1 mM d'EGTA, 10 mM de MgCl₂, 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'euporium 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'euporium 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 CI_{50} 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 (Zinnsser Analytic) en utilisant de l'ATP (Sigma Aldrich A7699). La réaction

- 118 -

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 MgCl₂ ; 0,02 % de Tween20 et 0,1 mg/ml de γ -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 20 nM de l'enzyme DYRK1A, 40 μ M de substrat peptidique et 20 μ M 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 CI₅₀ 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 CO₂ dans 1 ml de milieu 5A de McCoy (modifié) contenant du GlutaMAX™ (Gibco 36600), complété avec 50 unités/ml de pénicilline, 50 μ g/ml de streptomycine, 10 mM de tampon Hepes, pH = 7,4, et 10 % de sérum de veau fœtal (FCS, Sigma F7524). Au jour 1, le milieu a été remplacé par 500 μ l de milieu Optimem contenant du GlutaMAX™ (Gibco 51985), 150 ng d'un plasmide pcDNA3.1 (Invitrogen) contenant une séquence codant la 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 μ l de milieu 5A de McCoy (modifié) contenant du GlutaMAX™ (Gibco 36600). Au jour 2, les 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 μ l de tampon de lyse/puits). Les taux relatifs de phosphorylation Ser520-DYRK1A ont été déterminés par transfert de western ou au moyen de la plateforme ELISA Mesoscale. Pour l'analyse du transfert de western, les lysats ont été dilués

dans le tampon pour échantillon Laemmli (Bio-Rad) contenant 5 % v/v de β -mécaptéthanol, 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 μ g/ml dans 5 % de BSA) ou l'anticorps anti-DYRK1A (Abnova H00001859 ; 0,5 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/ml) et un anticorps de détection anti-souris Sulfa-TAG (réf MSD R32-AC-1 ; 1 μ 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
5 taille de 200 à 300 mm³, 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
10 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
15 dans le tampon pour échantillon Laemmli (Bio-Rad) contenant 5 % v/v de β-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
20 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
25 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
30 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 tumeurs ont atteint une taille d'environ 150 mm³, 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 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 : $(1 - [\text{RTV}(\text{traité}) / \text{RTV}(\text{non traité})]) \times 100$, 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 : CI_{50} de l'inhibiteur de Dyrk1/Cik1

	CI_{50} (μ M) Dyrk1A dosage TR-FRET	CI_{50} (μ M) Dyrk1A dosage ADP	CI_{50} (μ M) Dyrk1B dosage TR-FRET	CI_{50} (μ M) Cik1 dosage TR-FRET	CI_{50} (μ M) CDK9 dosage TR-FRET	CI_{50} (μ M) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 1		0,047				
Exemple 2	0,018	0,023	0,0222		4,41	0,48
Exemple 3		0,241				
Exemple 4	0,0253	0,044	0,044		10	
Exemple 5	0,0094	0,015	0,0005		10	
Exemple 6		0,07				
Exemple 7		0,039				
Exemple 8		0,038				
Exemple 9		0,06				
Exemple 10		0,085				
Exemple 11	0,0173	0,012	0,0132		10	
Exemple 12		2,041				
Exemple 13		1,373				
Exemple 14		0,043				
Exemple 15	0,0355	0,032	0,0143		10	
Exemple 16	0,0149	0,011	0,0178	0,0328	10	0,1402
Exemple 17	0,009	0,006	0,0013	0,0166	1,8543	0,0093
Exemple 18	0,0151	0,012	0,0003	0,024	10	0,0663
Exemple 19		0,025				
Exemple 20	0,0197	0,013				
Exemple 21	0,0102	0,023	0,0091		3,7762	
Exemple 22		0,018				
Exemple 23		0,015				
Exemple 24		0,066				
Exemple 25	0,0031	0,012	0,0079	0,0177	10	0,036
Exemple 26		0,029				
Exemple 27	0,0444	0,04	0,0522		10	

- 123 -

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Ctk1 dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 28		0,011				
Exemple 29		0,062				
Exemple 30		0,827				
Exemple 31		1,068				
Exemple 32	0,0056	0,015	0,0012		10	0,323
Exemple 33		0,165				
Exemple 34		0,278				
Exemple 35	0,0248	0,043	0,0094		10	0,8865
Exemple 36	0,0091	0,027	0,0062		5,5232	0,4857
Exemple 37	0,007	0,025	0,0005		10	0,358
Exemple 38		0,149				
Exemple 39		0,084				
Exemple 40		0,051				
Exemple 41		0,158				
Exemple 42		0,233				
Exemple 43		0,278				
Exemple 44		0,249				
Exemple 45	0,2005	0,496			30	0,6864
Exemple 46		0,369				
Exemple 47		0,372				
Exemple 48	0,043	0,044			10	0,208
Exemple 49		0,127				
Exemple 50		0,045				
Exemple 51	0,0029	0,013			10	0,126
Exemple 52	0,0043	0,007	0,0027	0,0167	10	0,0232
Exemple 53	0,0233	0,021			10	0,2375
Exemple 54	0,0129	0,032			10	0,5105
Exemple 55	0,0102	0,009	0,0043	0,0157	1,3025	0,0058
Exemple 56	0,0114	0,012			2,5354	0,0117
Exemple 57	0,0026	0,015	0,0098	0,0233	8,0604	0,0497

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Ctk1 dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 58	0,0215	0,01	0,0175	0,0245	10	0,0337
Exemple 59	0,0102	0,042	0,0191		10	0,2587
Exemple 60	0,003	0,011			10	0,0206
Exemple 61	0,0062	0,01	0,0029	0,0129	10	0,0115
Exemple 62	0,0186	0,008	0,0002	0,0162	10	0,021
Exemple 63	0,0107	0,014			10	0,0408
Exemple 64	0,0059	0,015	0,0093		10	0,2335
Exemple 65	0,0709	0,069			30	0,8984
Exemple 66	0,0107	0,045			10	0,3
Exemple 67		0,094				
Exemple 68		0,059				
Exemple 69	0,0016	0,006	0,0011		0,6478	0,0036
Exemple 70	0,0025	0,009	0,0015	0,0152	1,5031	0,027
Exemple 71	0,0051	0,008	0,0074	0,0237	10	0,031
Exemple 72	0,021	0,013			10	0,3
Exemple 73	0,0059	0,038			10	0,3
Exemple 74	0,0012	0,014		0,0184	10	0,1115
Exemple 75	0,0143	0,037			10	0,3
Exemple 76	0,0063	0,01	0,0005		10	0,0672
Exemple 77		0,057				
Exemple 78	0,0013	0,01	0,0145	0,0293	10	0,0721
Exemple 79	0,0021	0,008	0,008		10	0,105
Exemple 80	0,0059	0,004	0,0106		10	0,0156
Exemple 81	0,0085	0,014	0,0141		10	0,1659
Exemple 82	0,001	0,045	0,0199		10	
Exemple 83	0,0006	0,081	0,0404		10	
Exemple 84		0,006				0,0097
Exemple 86		0,121				
Exemple 87		1,939				
Exemple 88		2,091				

- 125 -

	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Ctk1 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 89	0,0492	0,077			30	
Exemple 90		10				
Exemple 91		0,038				
Exemple 92		0,087				
Exemple 93		0,176				
Exemple 94	0,0077	0,019	0,0112	0,0378	3	0,1549
Exemple 95	0,0979	0,066			30	0,5344
Exemple 96	0,0023	0,009	0,0315	0,0151	3	0,0119
Exemple 97		0,063				
Exemple 98		0,022		0,0241		0,1923
Exemple 99	0,0086	0,029	0,0293	0,0549	3	0,1921
Exemple 100		0,161				
Exemple 101		0,034				0,3
Exemple 102		0,293				
Exemple 103		0,694				
Exemple 104	0,0081	0,015	0,0167	0,0225	3	0,1055
Exemple 105		0,121				
Exemple 106		0,018		0,0171		0,1769
Exemple 107		0,666				
Exemple 108	0,0027	0,009	0,0092	0,0283	3	0,0491
Exemple 109		0,524				
Exemple 110		0,048				
Exemple 111		0,013				
Exemple 112		0,234				
Exemple 113		0,114				
Exemple 114		0,009		0,0162		0,006
Exemple 115	0,0031	0,005	0,0094	0,0172	3	0,0185
Exemple 116		0,005		0,0136		0,0009
Exemple 117	0,0059	0,01	0,0093	0,0195		0,0377
Exemple 118		0,011				

- 126 -

	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Ctk1 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 119	0,0066	0,02	0,0192	0,0828	3	0,2317
Exemple 120		0,115				
Exemple 121		0,066				
Exemple 122		0,05				
Exemple 123		0,071		0,0615		0,3
Exemple 124		0,296				
Exemple 125	0,053	0,073			3,72	
Exemple 126		0,418				
Exemple 127		0,011				0,0169
Exemple 128		0,009				0,0093
Exemple 129		0,072				
Exemple 130		0,26				
Exemple 131		0,6				
Exemple 132	0,0338	0,122			30	
Exemple 133		0,269				
Exemple 134		0,848				
Exemple 135		0,091				
Exemple 136		0,169				
Exemple 137		0,336				
Exemple 138		0,407				
Exemple 139		0,883				
Exemple 140		1,223				
Exemple 141		0,417				
Exemple 142		0,512				
Exemple 143		1,057				
Exemple 144		0,545				
Exemple 145		0,042				0,4706
Exemple 146		0,172				
Exemple 147		0,17				
Exemple 148	0,0042	0,007	0,0144	0,0303	10	0,0335

- 127 -

	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Clk1 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 149		0,734				
Exemple 150	0,0034	0,74			1,1651	
Exemple 151		0,028				
Exemple 152		0,012				0,0101
Exemple 153		0,011				0,0146
Exemple 154		0,013				0,053
Exemple 155		0,024				0,3
Exemple 156		0,029				
Exemple 157		0,26				
Exemple 158	0,0655	0,15			30	
Exemple 159		0,012				0,0187
Exemple 160		0,184				
Exemple 161	0,0091	0,028	0,0252	0,1222	3	0,1501
Exemple 162		0,014				
Exemple 163		0,026		0,1041		0,1974
Exemple 164		0,015				0,0883
Exemple 165		0,301				
Exemple 166		0,025		0,2476		0,1179
Exemple 167		0,015		0,042		0,0444
Exemple 168		0,01				
Exemple 169		0,216				
Exemple 170		1,824				0,3
Exemple 171		0,033				
Exemple 172		0,037				
Exemple 173	0,0045	0,013	0,0051	0,0334	3	0,0497
Exemple 174		0,07				
Exemple 175		0,146				
Exemple 176		0,196				
Exemple 177		0,532				
Exemple 178	0,0052	0,013	0,0141	0,1795	3	0,0782

- 128 -

	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	Cl ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) Ctk1 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	Cl ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 179	0,0031	0,014	0,0115	0,0425	10	0,0365
Exemple 180		0,079				
Exemple 181		0,019				0,15
Exemple 182		0,013				0,0142
Exemple 183		0,006				0,029
Exemple 184		0,012				0,0319
Exemple 185	0,0048	0,011	0,0158	0,0631	10	0,012
Exemple 186	0,0053	0,017	0,0211	0,0927	10	0,0855
Exemple 187	0,003	0,013	0,0081	0,0649	11,639	0,0342
Exemple 188		0,07				
Exemple 189		0,062				0,3
Exemple 190		0,419				
Exemple 191		0,006				0,0443
Exemple 192		0,008				0,048
Exemple 193		0,116				
Exemple 194		0,007				0,017
Exemple 195		0,008				0,0071
Exemple 196		0,023				0,1715
Exemple 197		0,009				
Exemple 198		0,017				0,1193
Exemple 199		0,148				
Exemple 200		0,027				
Exemple 201		0,012				
Exemple 202		0,144				
Exemple 203		0,155				
Exemple 204		0,089				
Exemple 205		0,055				
Exemple 206	0,0071	0,008	0,0133	0,0238	10	0,0015
Exemple 207	0,0049	0,01	0,0181	0,0545	7,8293	0,0694
Exemple 208		0,01				0,0041

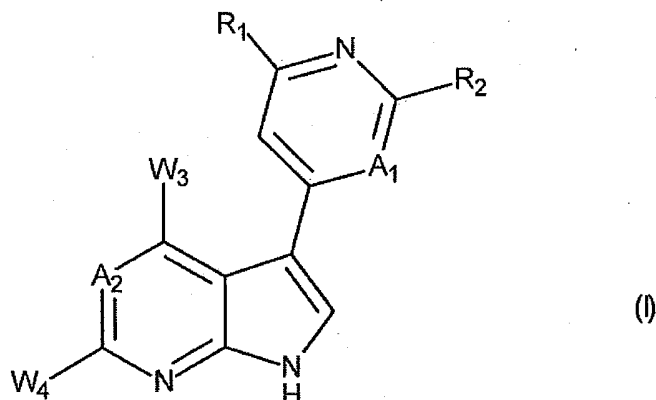
	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A dosage ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Ctk1 dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 dosage TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -dosage cellulaire
Exemple 209		0,032				0,1571
Exemple 210		0,05				0,3
Exemple 211		0,027				
Exemple 212		0,009				
Exemple 213	0,0026	0,008	0,0092	0,0172	3	0,057
Exemple 214		0,242				
Exemple 215		0,019				0,1032
Exemple 216	0,0145	0,021	0,0219	0,1212	10	0,0807
Exemple 217	0,0027	0,01	0,0077	0,0261	10	0,0385
Exemple 218		0,015				0,0289
Exemple 219		0,019				0,0325
Exemple 220		0,034				0,1933
Exemple 221		0,016				0,1323
Exemple 222		0,008				0,0442
Exemple 223		0,043				0,3
Exemple 224		0,03				0,2249
Exemple 225		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 :

- ♦ R₁ et R₂ représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, -NR₅R₅' ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ W₃ représente un groupe alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁, -Cy₁-alkyle (C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₂, -alkyle (C₁-C₆)-Cy₁, -alkényle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₁-C₆)-O-Cy₁, étant entendu que les groupements alkyle définis ci-avant peuvent être linéaires ou ramifiés,
- ♦ W₄ représente un groupe cyano, un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe cycloalkyle,
- ♦ R₅ et R₅' représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ R_a et R_b représentent, chacun indépendamment de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ♦ A₁ et A₂ représentent, chacun indépendamment de l'autre, CH ou un atome d'azote,
- ♦ Cy₁, Cy₂ et Cy₃ 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, biphényle 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, SO₂ 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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, un groupe alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par -NR_cR_d ou par de 1 à 3 atomes d'halogène, alkyle (C₁-C₆)-S- linéaire ou ramifié, hydroxy, oxo (ou N-oxyle le cas échéant), nitro, cyano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou halogéno, étant entendu que R_c et R_d représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle (C₁-C₆) 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 R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ un groupe -NH₂.

- 132 -

- 3.** Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans lequel A₁ représente un groupe CH.
- 4.** Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans lequel A₁ représente un atome d'azote.
- 5.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel A₂ représente un atome d'azote.
- 6.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel A₂ représente un groupe CH.
- 7.** Composé de formule (I) selon la revendication 6, dans lequel A₂ représente un groupe CH et A₁ représente un groupe CH.
- 8.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel W₃ représente un groupe alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁, -O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁', -NR_a-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-Cy₁-Cy₂', -NR_a-alkyle (C₀-C₆)-Cy₁-O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alkyle (C₀-C₆)-Cy₂, -alkyle (C₁-C₆)-Cy₁, -alkényle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyle (C₂-C₆)-Cy₁, -alkyle (C₁-C₆)-O-aryle, étant entendu que : (i) les groupements alkyle définis ci-avant peuvent être linéaires ou ramifiés, (ii) Cy₁' et Cy₂' représentent, chacun indépendamment de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle.
- 9.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel W₃ représente -O-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁ ou -NR_a-alkyle (C₁-C₆)-Cy₁, où Cy₁ est un phényle ou une pyridine, ce dernier groupe étant éventuellement substitué par un ou deux groupes sélectionnés parmi méthoxy, méthyle ou halogéno.
- 10.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel les groupes W₄ sont les suivants : méthyle ; propan-2-yle ; prop-1-én-2-yle ; éthényle ; cyano ; éthyne ; cyclopropyle ; cyclopropyléthynyle.

11. Composé de formule (I) selon la revendication 10, dans lequel W₄ est un groupe méthyle.

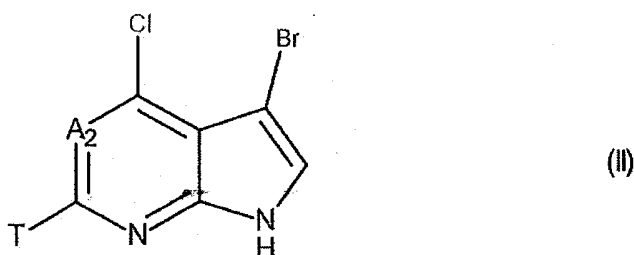
12. Composé de formule (I) selon la revendication 1, sélectionné parmi les groupes suivants :

- 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.

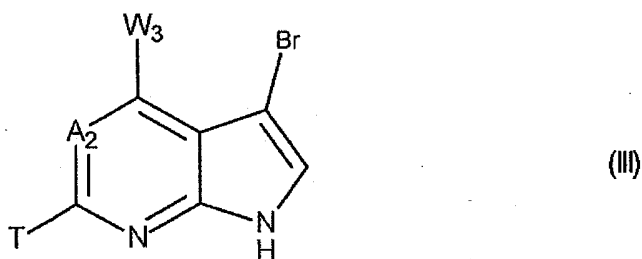
25 **13.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

- 134 -



dans laquelle T représente un atome d'halogène, un groupe méthane-sulfanyle, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et A₂ 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) :

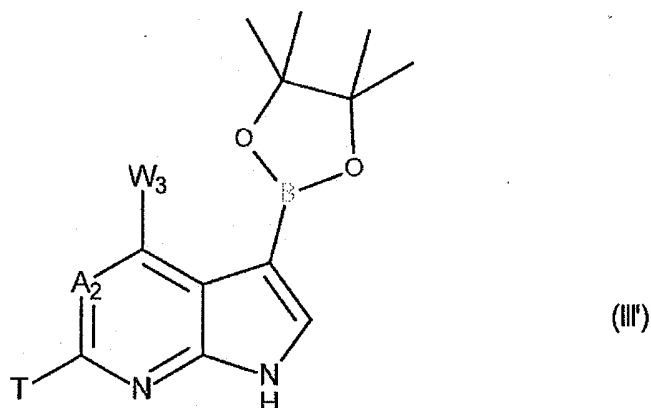


dans laquelle T est tel que défini ci-dessous, A₂ et W₃ sont tels que définis dans la formule (I),

ce composé de formule (III) étant soit :

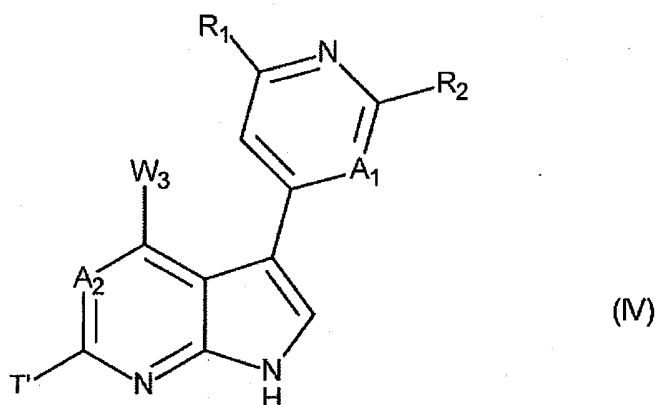
- 10 (ii) transformé en son dérivé de méthanesulfonyle lorsque T représente un groupe méthanesulfanyle, puis mis à réagir avec NaCN et soumis de plus à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,
- 15 (iv) ou directement soumis à un couplage avec un dérivé d'acide boronique approprié,
- (v)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

- 135 -



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 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et A₁, A₂, R₁, R₂ et W₃ 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 alkényle) boronique ou sel dérivé d'alkynyle (ou alkényle) (trifluoro)borate approprié, lorsque T' représente un atome d'halogène,
- 10

pour livrer les composés de formule (I),

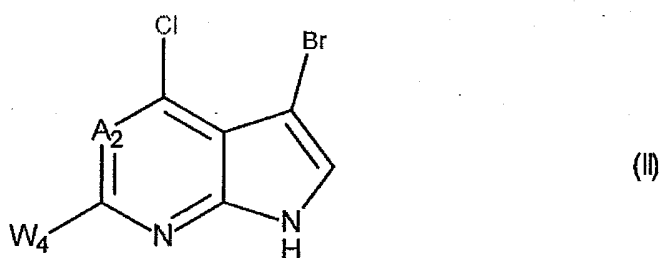
- 136 -

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.

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

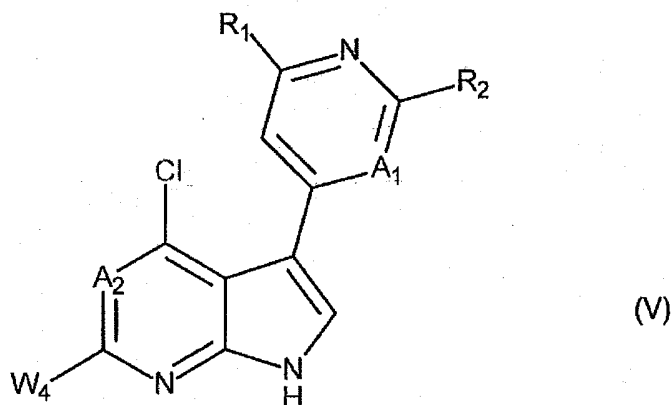
10 formule (II) :



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 ---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 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.

- 139 -

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
national

FA 816368
FR 1559259

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	W0 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	W0 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 RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
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	

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

WO 2015092592 A1	25-06-2015	AUCUN	

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
