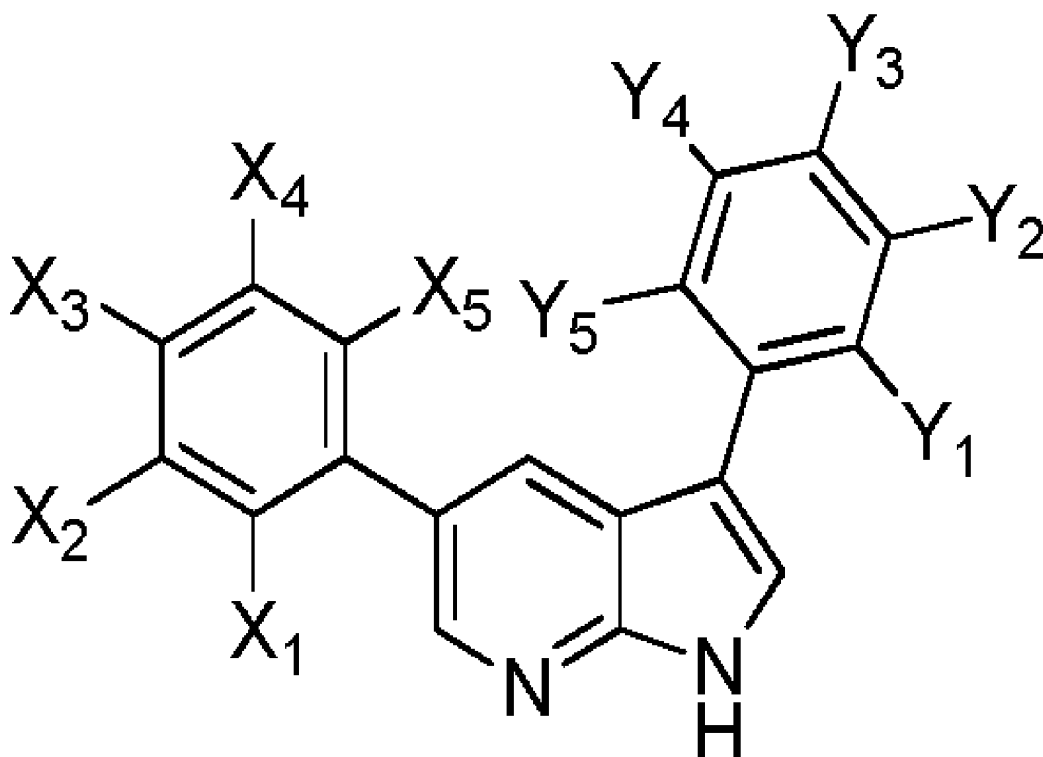




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2013/12/18
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2014/06/26
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2015/06/18
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2013/077224
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2014/096093
 (30) Priorité/Priority: 2012/12/18 (FR1262275)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 471/04* (2006.01),
A61K 31/437 (2006.01), *A61P 25/28* (2006.01)
 (71) Demandeurs/Applicants:
UNIVERSITE PARIS DIDEROT PARIS 7, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR;
UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE, FR
 (72) Inventeurs/Inventors:
DODD, ROBERT, FR;
CARIOU, KEVIN, FR;
GOURDAIN, STEPHANIE, FR;
DELABAR, JEAN MAURICE, FR;
...
 (74) Agent: BERESKIN & PARR LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : 3,5-DIARYL-AZAINDOLES COMME INHIBITEURS DE LA PROTEINE DYRK1A POUR LE TRAITEMENT DES DEFICIENCES COGNITIVES LIEES AU SYNDROME DE DOWN ET A LA MALADIE D'ALZHEIMER
 (54) Title: 3,5-DIARYLAZAINDOLES AS DYRK1A PROTEIN INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DEFICIENCIES ASSOCIATED WITH DOWN'S SYNDROME AND WITH ALZHEIMER'S DISEASE



(I')

(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne un composé de formule (I') ou un de ses sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables dans laquelle : X³ est F, OH ou SH, Y³ est F, OH ou SH, X¹, X², X⁴, X⁵, Y¹, Y², Y⁴ et Y⁵ sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OH ou SH, et 1 à 2 groupes parmi les radicaux X¹, X², X⁴ et X⁵ sont différents de H et/ou 1 à 2 groupes



(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued)**: JANEL, NATHALIE, FR; RODRIGUES LIMA, FERNANDO, FR;
DAIROU, JULIEN, FR; DENHEZ, CLEMENT, FR

(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued)**:

parmi les radicaux Y^1 , Y^2 , Y^4 et Y^5 sont différents de H. La présente invention concerne également un composé de formule (I') pour son utilisation en tant que médicament, notamment dans la prévention et/ou le traitement des troubles cognitifs liés à un dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
26 juin 2014 (26.06.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/096093 A1(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/077224(22) Date de dépôt international :
18 décembre 2013 (18.12.2013)

(25) Langue de dépôt : français

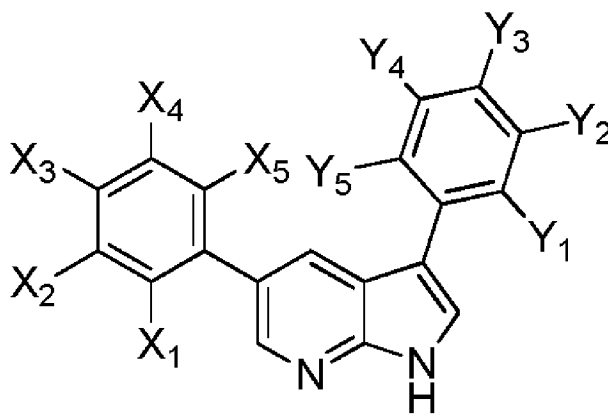
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1262275 18 décembre 2012 (18.12.2012) FR(71) Déposants : CENTRE NATIONAL DE LA RE-
CHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue
Michel Ange, F-75016 Paris (FR). UNIVERSITE DE
REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE [FR/FR]; Villa
Douce, 9, boulevard de la Paix, F-51100 Reims (FR). UNI-
VERSITE PARIS DIDEROT PARIS 7 [FR/FR]; 5, rue
Thomas Mann, F-75013 Paris (FR).(72) Inventeurs : DODD, Robert; 17, rue du Faubourg-Mont-
martre, F-75009 Paris (FR). CARIOU, Kevin; 18 rue Vol-
ta, F-75003 Paris (FR). GOURDAIN, Stéphanie; 9 rue
Raoul Dautry, F-91190 Gif Sur Yvette (FR). DELABAR,
Jean Maurice; 17 rue Pasteur, F-94270 Kremlin Bicetre
(FR). JANEL, Nathalie; 19 rue Buot, F-75013 Paris (FR).RODRIGUES LIMA, Fernando; 6B Avenue du Maré-
chal de Lattre de Tassigny, F-94410 Saint Maurice (FR).
DAIROU, Julien; 42 rue de Sèvres, F-92100 Boulogne
Billancourt (FR). DENHEZ, Clément; 9 rue Labori, F-
51100 Reims (FR).(74) Mandataire : REGIMBEAU; 20, rue de Chazelles, F-
75847 Paris Cedex 17 (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : 3,5-DIARYLAZAINDOLES AS DYRK1A PROTEIN INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DEFICIENCIES ASSOCIATED WITH DOWN'S SYNDROME AND WITH ALZHEIMER'S DISEASE

(54) Titre : 3,5-DIARYL-AZAINDOLES COMME INHIBITEURS DE LA PROTÉINE DYRK1A POUR LE TRAITEMENT DES DÉFICIENCES COGNITIVES LIÉES AU SYNDROME DE DOWN ET À LA MALADIE D'ALZHEIMER



(I')

(57) Abstract : The present invention relates to a compound of formula (I') or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, in which: X₃ is F, OH or SH, Y₃ is F, OH or SH, X₁, X₂, X₄, X₅, Y₁, Y₂, Y₄ and Y₅ are, independently of one another, H, F, Cl, Br, OH or SH, and 1 to 2 groups among the X₁, X₂, X₄ and X₅ radicals are other than H and/or 1 to 2 groups among the Y₁, Y₂, Y₄ and Y₅ radicals are other than H. The present invention also relates to a compound of formula (I') for use as a medicament, in particular in the prevention and/or treatment of cognitive disorders associated with a dysfunction of the Dyrk1A protein.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2014/096093 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avec la partie de la description réservée au listage des séquences (règle 5.2.a)

La présente invention concerne un composé de formule (I) ou un de ses sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables dans laquelle : X_3 est F, OH ou SH, Y_3 est F, OH ou SH, $X_1, X_2, X_4, X_5, Y_1, Y_2, Y_4$ et Y_5 sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OH ou SH, et 1 à 2 groupes parmi les radicaux X_1, X_2, X_4 et X_5 sont différents de H et/ou 1 à 2 groupes parmi les radicaux Y_1, Y_2, Y_4 et Y_5 sont différents de H. La présente invention concerne également un composé de formule (I) pour son utilisation en tant que médicament, notamment dans la prévention et/ou le traitement des troubles cognitifs liés à un dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A.

3,5-diaryl-azaindoles comme inhibiteurs de la protéine Dyrk1A pour le traitement des déficiences cognitives liées au syndrome de Down et à la maladie d'Alzheimer

La présente invention concerne de nouveaux inhibiteurs de la protéine Dyrk1A basés sur un motif 3,5-diaryl-azaindole et leur utilisation en tant que médicaments, notamment dans le traitement des troubles cognitifs liés à un dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A.

La protéine Dyrk1A (*Dual specificity tyrosine regulated kinase 1A*) est une sérine/thréonine kinase exprimée dans le cerveau du fœtus et dans le cerveau adulte. Cette protéine est impliquée dans le développement du cerveau humain et le maintien de son fonctionnement normal. Son rôle est essentiel dans les processus d'apprentissage, de mémorisation et de la cognition. Chez l'être humain, le gène codant pour cette protéine est porté par le chromosome 21.

Le syndrome de Down (trisomie 21) est une maladie génétique congénitale retrouvée dans près d'une naissance sur 700 aux Etats-Unis et représente près de 40 % des cas modérés à sérieux de retard mental chez l'adulte. Chez les sujets atteints de trisomie 21 totale ou partielle touchant la partie critique du chromosome 21 (« Down Syndrome Critical Region », DSCR), le gène codant pour la protéine est tripliqué et la protéine Dyrk1A est alors synthétisée à un taux 1,5 fois supérieur au taux normal. Il a été montré sur des modèles murins que cette surexpression de la protéine Dyrk1A était impliquée dans les altérations cérébrales et cognitives associées au syndrome de Down.

Des études récentes ont entre autres montré que la protéine Dyrk1A était impliquée dans la phosphorylation de la protéine associée aux microtubules *tau*. La phosphorylation aberrante de cette protéine conduit à une agrégation intracellulaire de ces protéines qui est une des causes du développement de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative qui touche environ 24 millions de personnes dans le monde. Les symptômes de cette maladie sont la perte du souvenir des événements récents, des déficits cognitifs qui atteignent différentes fonctions comme la motricité, le langage, la mémoire, la perception ou encore la cognition.

Des composés permettant d'inhiber la protéine Dyrk1A présentent donc un grand intérêt pour le traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down et pour la prévention et/ou le traitement du processus d'altérations cognitives liées à la maladie d'Alzheimer.

Des inhibiteurs de la protéine Dyrk1A ont déjà été décrits dans l'art antérieur. L'un des premiers inhibiteurs de la protéine Dyrk1A mis en évidence est l'harmine, un β -

carboline d'origine naturelle. Des analogues synthétiques ont par la suite été préparés, principalement basés sur des noyaux aromatiques, par exemple de type indole et aminoimidazole.

5 Debdab et al (Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54, 4172-4186) décrit l'utilisation d'un composé extrait d'éponges marines, la leucettamine B, et de dérivés synthétiques basés sur un motif 2-aminoimidazolin-4-one (Leucettines). Le composé le plus efficace présente une activité inhibitrice (IC_{50}) sur la protéine Dyrk1A de l'ordre de 40 nmolaires.

10 Neagoie et al (European Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 49, 379-396) décrit des chromanones et leur pouvoir inhibiteur sur la protéine Dyrk1A. Le composé le plus efficace présente une IC_{50} de l'ordre de 70 nmolaires et une bonne sélectivité pour la protéine Dyrk1A.

15 Des inhibiteurs de la protéine Dyrk1A dérivés de 7-azaindoles substitués en position 3 par des amino-pyrimidines ont également été préparés par Meijer *et al* (J. Med. Chem 2008, 51, 737-751 ; WO2008129152). Ces mériolines présentent des IC_{50} de l'ordre de plusieurs dizaines de nmolaires sur la protéine Dyrk1A. Leur manque de sélectivité pour cette protéine spécifique est en revanche un problème, ces composés s'avérant cytotoxiques.

20 L'un des principaux inconvénients des composés de l'art antérieur connus pour inhiber la protéine Dyrk1A est en général leur faible affinité et/ou sélectivité pour la protéine Dyrk1A et/ou leur cytotoxicité.

25 Des 3,5-diaryl-7-azaindoles ont récemment été préparés par Hong et al (Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 5337-5349). De nombreux composés ont été préparés et leur efficacité d'inhibition de la tyrosine kinase A évaluée. Parmi les composés synthétisés, le plus efficace est capable d'inhiber la tyrosine kinase A avec une IC_{50} de l'ordre d'1 nmolaire.

30 D'autres 3,5-diaryl-7-azaindoles capables de moduler ou d'inhiber l'activité de protéines kinases ont été décrits dans les demandes de brevet WO 2007/106236 et WO 2008/124849. La capacité inhibitrice de ces 3,5-diaryl-7-azaindoles a été testée sur des kinases impliquées dans le développement cellulaire et tumoral telles que c-Abl (Abelson tyrosine kinases), MET (Met receptor tyrosine kinases) et Aurora-2 pour lesquelles ils présentent une IC_{50} parfois très inférieure à 500 nmolaire.

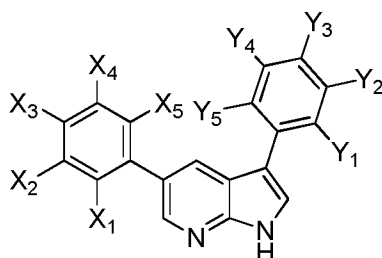
35 Ainsi, les 3,5-diaryl-7-azaindoles connus de l'art antérieur possèdent une activité inhibitrice remarquable sur des kinases impliquées dans la croissance cellulaire. Des composés cytotoxiques ne pouvant pas être utilisés pour le traitement de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou le syndrome de Down, il était envisagé que des

composés possédant une structure proche de celle des 3,5-diaryl-7-azaindoles décrits dans l'art antérieur ne pourraient pas être utilisés pour inhiber la protéine Dyrk1A de façon sélective.

Il existe pourtant un besoin pour de nouveaux inhibiteurs de la protéine Dyrk1A, 5 spécifiques de cette kinase et ne montrant pas de cytotoxicité, en particulier de neurotoxicité.

De façon surprenante, les inventeurs ont découvert que les 3,5-diaryl-7-azaindoles selon la présente invention sont capables d'inhiber la protéine Dyrk1A avec des IC₅₀ faibles, sont sélectifs de cette kinase et ne présentent pas ou peu de cytotoxicité.

10 La présente invention concerne donc des composés de formule (I) suivante et leurs sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables ou leurs prodrogues :



(I)

dans laquelle :

15 X₁-X₅ sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OR₁ ou SR₂, de préférence H, F, OR₁ ou SR₂,

Y₁-Y₅ sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OR₃ ou SR₄, de préférence H, F, OR₃ ou SR₄, où

20 R₁ et R₃ représentent indépendamment les uns des autres H ; (C₁-C₆)-alkyle, en particulier méthyle ; acyle, en particulier acétyle ; aralkyle éventuellement substitué, en particulier benzyle ; ou aryle éventuellement substitué ; de préférence H ou méthyle,

25 R₂ et R₄ représentent indépendamment les uns des autres H ; (C₁-C₆)-alkyle, en particulier méthyle ; acyle, en particulier acétyle ; aralkyle éventuellement substitué, en particulier benzyle ; ou aryle éventuellement substitué ; de préférence H ou méthyle,

1 à 3 radicaux parmi X₁-X₅ sont différents de H,

1 à 3 radicaux parmi Y₁-Y₅ sont différents de H, et

au moins un radical parmi les radicaux X₁-X₅ et Y₁-Y₅ différents de H représente F, OH ou SH, de préférence OH,

30 pour leur utilisation dans le traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down.

Avantageusement, au moins un radical parmi les radicaux X_1 - X_5 différents de H est F, OH ou SH, de préférence OH et au moins un radical parmi les radicaux Y_1 - Y_5 différents de H est F, OH ou SH, de préférence OH.

Dans les composés selon la présente invention, les radicaux X_1 - X_5 différents de H sont de préférence F ou OR_1 et les radicaux Y_1 - Y_5 différents de H sont de préférence F ou OR_3 . Avantageusement, R_1 et R_3 représentent indépendamment les uns des autres H, méthyle, acétyle ou benzyle.

Dans la présente invention, on entend par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

Par « sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables » d'un composé, on entend désigner dans la présente invention des sels, solvates et hydrates qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :

(1) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphresulfonique, l'acide citrique, l'acide éthane-sulfonique, l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique, l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; et

(2) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin (Na^+ , K^+ ou Li^+ par exemple), un ion de métal alcalino-terreux (comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}) ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.

Par « halogène », on entend, au sens de la présente invention, un atome de brome, chlore, iode ou fluor.

Par « (C₁-C₆)-alkyle », on entend, au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée saturée, linéaire ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, en particulier les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, sec-butyle, tert butyle, n-pentyle, n-hexyle.

5 Par « aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement hydrocarboné aromatique éventuellement substitué, comportant de préférence de 6 à 10 atomes de carbone et comprenant un ou plusieurs cycles accolés, comme par exemple un groupement phényle ou naphthyle. Avantageusement, il s'agit du phényle.

10 Lorsque le groupement aryle est substitué, il pourra avantageusement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, aryle, N₃, NO₂, NH₂, ou -NH-((C₁-C₆)alkyle); de préférence choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou aryle.

15 Par « aralkyle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe aryle, tel que défini ci-dessus, lié à la molécule par l'intermédiaire d'une chaîne (C₁-C₆)alkyle, telle que définie ci-dessus.

20 Par « acyle », on entend, au sens de la présente invention, un groupe (C₁-C₆)-alkyle ou aryle tel que défini ci-dessus, lié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un groupement carbonyle (CO). Il peut s'agir en particulier d'un groupement acétyle ou benzoyle.

25 Par « groupe N-protecteur », on entend, au sens de la présente invention, tout substituant qui protège le groupe NH contre les réactions indésirables tels que les groupes N-protecteur décrits dans Greene, « Protective Groups In Organic synthesis », (John Wiley & Sons, New York (1981)) et Harrison et al. « Compendium of Synthetic Organic Methods », Vols. 1 à 8 (J. Wiley & sons, 1971 à 1996). Les groupes N-protecteurs comprennent, fonction amine protégée incluse, les carbamates, les amides, les sulfonamides, les dérivés N-benzylés, les dérivés N-silylés, les dérivés mono-alkylaminopropargylamines et les dérivés N-hétéroatome.

30 Par « groupe O-protecteur », on entend, au sens de la présente invention, tout substituant qui protège le groupe hydroxyle ou carboxyle, c'est à dire un atome d'oxygène réactif, contre les réactions indésirables tels que les groupes O-protecteur décrits dans Greene, « Protective Groups In Organic synthesis », (John Wiley & Sons, New York (1981)) et Harrison et al. « Compendium of Synthetic Organic Methods », Vols. 1 à 8 (J. Wiley & sons, 1971 à 1996). Les groupes O-protecteur comprennent les éthers de méthyle ou d'alkyle substitués ou non, par exemple, méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, 35 2-méthoxyéthoxyméthyle, 2-(triméthylsilyle) éthoxyméthyle, t-butyle, benzyle et

triphénylméthyle, les éthers de benzyle (substitués ou non), les tétrahydropyranyle éthers, les éthers d'allyle, les éthyle éthers substitués, par exemple, 2,2,2-trichloroéthyle, les silyle éthers ou les éthers d'alkylsilyle, par exemple, triméthylsilyle (TMS), t-butyl diméthylsilyle (TBDMS ou TBS) et t-butyl diphénylsilyle, les éthers d'hétérocycle; et
5 les esters préparés par réaction du groupe hydroxyle avec un acide carboxylique par exemple, les esters de tert-butyle, de benzyle ou de méthyle, les carbonates en particulier le carbonate de benzyle ou d'halogénoalkyle, l'acétate, le propionate, le benzoate et similaires.

Par « groupe S-protecteur », on entend, au sens de la présente invention, tout
10 substituant qui protège le groupe thiol (SH) contre les réactions indésirables tel que les groupes S-protecteur décrits dans Greene, « Protective Groups In Organic synthesis », (John Wiley & Sons, New York (1981)). Les groupes S-protecteur comprennent les éthers de benzyle (substitués ou non), par exemple le p-méthoxybenzyl ou le p-nitrobenzyl, les éthers de trityl, les thioacétates, les thioacétals et les thioéthers.

15 Par « déprotection », on entend, au sens de la présente invention, le procédé par lequel un groupe protecteur est éliminé une fois que la réaction sélective est achevée. Certains groupes protecteurs peuvent être préférés par rapport à d'autres en raison de leur commodité ou de leur facilité relative d'élimination.

Par "prodrogue", on entend désigner, au sens de la présente invention, un
20 composé qui est administré sous une forme inactive (ou moins active) et qui est métabolisé in vivo, notamment par action d'enzymes ou de l'acide gastrique, en une forme active (ou plus active). L'utilisation d'une prodrogue permet d'améliorer en particulier les paramètres physico-chimiques d'une molécule tels que la solubilité ainsi que la pharmaco-cinétique (vectorisation, biodisponibilité, etc.), afin de favoriser son
25 assimilation par un organisme après administration. En particulier, lorsqu'une molécule porte un groupement hydroxy (OH), la prodrogue pourra résulter en particulier de l'acylation ou de la phosphorylation de ce groupement hydroxy.

Dans certains composés de formule (I), un seul des radicaux parmi Y_1 - Y_5 est différent de H. Avantageusement, le radical parmi Y_1 - Y_5 différent de H est Y_1 , Y_2 ou Y_3 ,
30 notamment Y_2 ou Y_3 et de préférence Y_3 .

Dans d'autres composés de formule (I), deux des radicaux parmi Y_1 - Y_5 sont différents de H. Avantageusement, les deux radicaux parmi Y_1 - Y_5 différents de H sont Y_1 et Y_3 ou Y_2 et Y_3 et de préférence Y_2 et Y_3 .

Dans encore d'autres composés de formule (I), trois des radicaux parmi Y_1 - Y_5 sont
35 différents de H. Avantageusement, les trois radicaux parmi Y_1 - Y_5 différents de H sont Y_2 , Y_3 et Y_5 ou Y_2 , Y_3 et Y_4 .

Avantageusement, au moins Y_3 est différent de H.

Dans certains composés de formule (I), un seul radical parmi X_1 - X_5 est différent de H. Avantageusement, le radical parmi X_1 - X_5 différent de H est X_1 , X_2 ou X_3 , notamment X_1 ou X_3 et de préférence X_3 .

5 Dans d'autres composés de formule (I), deux des radicaux parmi X_1 - X_5 sont différents de H. Avantageusement, les deux radicaux parmi X_1 - X_5 différents de H sont X_1 et X_3 , X_1 et X_2 , X_1 et X_4 ou X_2 et X_3 , notamment X_2 et X_3 , X_1 et X_4 ou X_1 et X_3 et de préférence X_1 et X_3 ou X_2 et X_3 .

Dans encore d'autres composés de formule (I), trois des radicaux parmi X_1 - X_5
10 différents de H. Avantageusement, les trois radicaux parmi X_1 - X_5 qui ne sont pas un atome d'hydrogène sont X_2 , X_3 et X_5 ou X_2 , X_3 et X_4 .

Avantageusement, au moins un de X_1 , X_3 ou X_4 est différent de H, de préférence X_3 .

Dans un premier mode de réalisation particulier selon l'invention, X_1 et Y_3 sont
15 simultanément différents de H, X_1 représente F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 , notamment F ou OR_1 et Y_3 représente F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 , notamment F ou OR_3 . Notamment, X_1 et Y_3 sont simultanément différents de H et X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

Dans certains composés de formule (I) selon ce mode de réalisation, X_1 , Y_2 et Y_3
20 sont simultanément différents de H, X_1 représente F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 , notamment F ou OR_1 et Y_2 et Y_3 représentent indépendamment l'un de l'autre F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 , notamment F ou OR_3 . Notamment, X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

Dans d'autres composés de formule (I) selon ce mode de réalisation, X_1 , X_3 et Y_3
25 sont simultanément différents de H, X_1 et X_3 représentent indépendamment l'un de l'autre F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 notamment F ou OR_1 et Y_3 représente F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 notamment F ou OR_3 . Notamment, X_2 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

Dans un second mode de réalisation particulier selon l'invention, X_3 et Y_3 sont
30 différents de H, X_3 représente F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 , notamment F ou OR_1 et Y_3 représente F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 , notamment F ou OR_3 . Notamment, X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

Dans certains composés de formule (I) selon ce mode de réalisation, X_3 , Y_2 et Y_3
35 sont différents de H, X_3 représente F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 notamment F ou OR_1 et Y_2 et Y_3 représentent indépendamment l'un de l'autre F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 , notamment F ou OR_3 . Notamment, X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

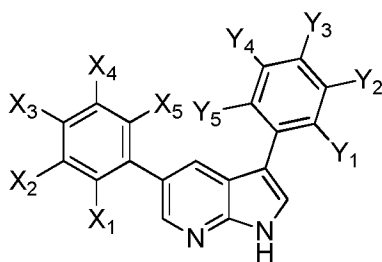
Dans un troisième mode de réalisation particulier selon l'invention, X_2 , X_3 et Y_3 sont différents de H, X_2 et X_3 représentent indépendamment l'un de l'autre F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 notamment F ou OR_1 et Y_3 représente F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 notamment F ou OR_3 . Notamment, X_1 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

5 Dans un quatrième mode de réalisation particulier selon l'invention, X_2 , X_3 , Y_2 et Y_3 sont différents de H, X_2 et X_3 représentent indépendamment l'un de l'autre F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 notamment F ou OR_1 et Y_2 et Y_3 représentent indépendamment l'un de l'autre F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 notamment F ou OR_3 . Préférentiellement, X_1 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_4 et Y_5 représentent simultanément hydrogène.

10 La présente invention concerne également une méthode de prévention et/ou de traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down comprenant l'administration d'une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I), ses sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou ses prodrogues tel que défini ci-dessus à un patient en ayant besoin.

15 La présente invention concerne également l'utilisation d'au moins un composé de formule (I), ses sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou ses prodrogues tels que définis ci-dessus pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down.

20 La présente invention concerne également les nouveaux composés de formule (I') tels que définie ci-dessous, et leurs sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou leurs prodrogues :



(I')

dans laquelle :

25 X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OH ou SH, de préférence H, F, OH ou SH,

X_3 est F, OH ou SH, de préférence OH,

Y_3 est F, OH ou SH, de préférence OH, et

1 à 2 groupes parmi les radicaux X_1 , X_2 , X_4 et X_5 sont différents de H et/ou 1 à 2 groupes parmi les radicaux Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 sont différents de H.

30 Ainsi, dans les composés de formule (I'), un des cycles aromatiques en positions 3 et 5 du 7-azaindole est substitué par au moins un groupe F, Cl, Br, OH ou SH, de

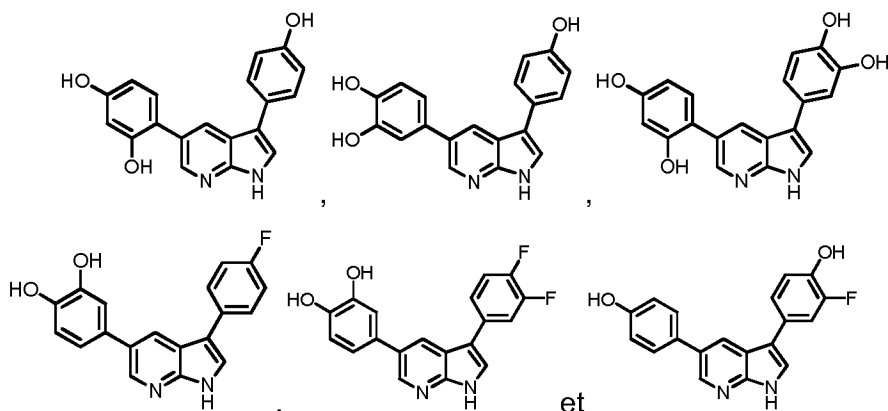
préférence F, OH ou SH, en plus des radicaux X_3 et Y_3 . Un des cycles aromatiques en positions 3 et 5 du 7-azaindole est donc di- ou tri-substitué et le second cycle aromatique mono-, di- ou tri-substitué.

Le nombre et la position des radicaux X_1 - X_5 et Y_1 - Y_5 , ainsi que les modes de réalisation tels qu'ils sont définis pour les composés de formule (I) sont applicables aux composés de formule (I').

Notamment, dans les composés de formule (I'), au moins un radical parmi X_1 - X_5 représente OH et au moins un radical parmi Y_1 - Y_5 représente OH. Avantagusement, le radical parmi X_1 - X_5 représentant OH est X_2 ou X_3 et le radical parmi Y_1 - Y_5 représentant OH est Y_2 ou Y_3 . De préférence, X_3 et Y_3 sont OH.

De manière avantageuse, dans les composés de formule (I'), tous les radicaux parmi X_1 - X_5 différents de H sont indépendamment les uns des autres F ou OH et de préférence OH et tous les radicaux parmi Y_1 - Y_5 différents de H sont indépendamment les uns des autres F ou OH et de préférence OH.

Les composés de formule (I') sont notamment choisis parmi les composés suivants :



La présente invention concerne également des composés de formule (I'), leurs sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou leurs prodrogues tels que définis ci-dessus pour leur utilisation en tant que médicament.

La présente invention concerne également des composés de formule (I'), leurs sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou leurs prodrogues tels que définis ci-dessus pour leur utilisation dans la prévention et/ou le traitement des troubles cognitifs liés au dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A, notamment dans la prévention et/ou le traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down ou à la maladie d'Alzheimer.

La présente invention concerne également une méthode de prévention et/ou de traitement des troubles cognitifs liés au dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A,

notamment une méthode de prévention et/ou de traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down ou à la maladie d'Alzheimer, comprenant l'administration d'une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I'), ses sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou ses prodrogues tels que définis ci-dessus à un patient en ayant besoin.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I'), ses sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou ses prodrogues tels que définis ci-dessus pour la fabrication d'un médicament, notamment destiné au traitement des troubles cognitifs liés au dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A, en particulier à la prévention et/ou au traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down ou à la maladie d'Alzheimer.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I'), ses sels, solvates, hydrates pharmaceutiquement acceptables ou ses prodrogues tel que défini ci-dessus et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

La composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I') est destinée au traitement des troubles cognitifs liés au dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A, en particulier à la prévention et/ou au traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down ou à la maladie d'Alzheimer.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être formulées pour une administration parentérale (par exemple sous-cutanée, intra-péritonéale, intramusculaire, intraveineuse, intrathécale, etc.), orale, sublinguale, transdermique, locale ou rectale, destinée aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains.

Les formes unitaires d'administration par voie orale appropriées comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, et les formes d'administration parentérale, notamment intra-péritonéale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

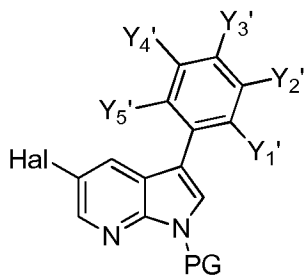
Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs de goût ou des édulcorants.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

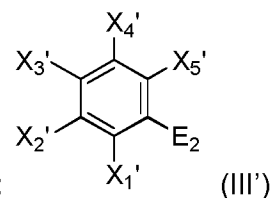
Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I') tel que défini précédemment ou l'un de ses sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables comprenant les étapes de :

(a) réaction entre un composé de formule (II') :



(II') et un composé de formule (III') :



dans lesquels :

PG représente un groupe N-protecteur,

Hal représente un atome d'halogène, en particulier le brome, ou un groupe OSO_2CF_3 ,

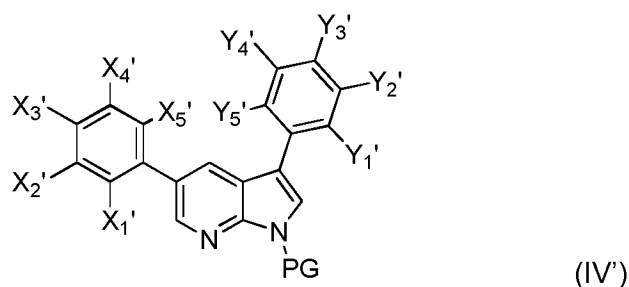
E_2 représente un acide boronique $\text{B}(\text{OH})_2$ ou l'un de ses dérivés,

les radicaux X_3' et Y_3' sont F, OPG_1 ou SPG_2 , où PG_1 représente un groupe O-protecteur et PG_2 représente un groupe S-protecteur,

les radicaux X_1' , X_2' , X_4' , X_5' , Y_1' , Y_2' , Y_4' et Y_5' sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OPG_1 ou SPG_2 ,

PG_1 représente un groupe O-protecteur et PG_2 représente un groupe S-protecteur,

pour donner un composé de formule (IV') :



- (b) déprotection du groupe N-PG du composé de formule (IV'), et des groupes OPG₁ et SPG₂ pour donner un composé de formule (I'),
- (c) éventuellement salification, solvatation ou hydratation pour donner un sel, solvate ou hydrate pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (I').

Les groupes N-protecteurs préférés selon la présente invention sont les tosylamides tels que le benzènesulfonamide, le 4-nitrobenzènesulfonamide et le paratoluènesulfonamide et les carbamates tels que le t-butyloxycarbonyle (Boc), le benzyloxycarbonyle (Cbz), les carbamates de benzyle.

Les groupes O-protecteur préférés selon l'invention sont les éthers de benzyle, éventuellement substitués tel que le 4-méthoxybenzyle ; le groupement méthoxyméthyle et les éthers d'alkyle tels que l'éther méthylique et les esters tels qu'un groupement acyle et de préférence un groupement acétyle.

Les groupes S-protecteur préférés selon l'invention sont les thioéthers de benzyle éventuellement substitués tel que le 4-méthoxybenzyle ; les thioesters tels qu'un groupement acyle et de préférence un groupement acétyle.

Avantageusement, cette réaction est réalisée en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition tel que Pd, Ni, Cu et de préférence Pd. Les catalyseurs préférés sont les complexes du palladium, du nickel ou du cuivre et de préférence du palladium. Par exemple, le catalyseur peut être Pd(PPh₃)₄ ou Pd(OAc)₂.

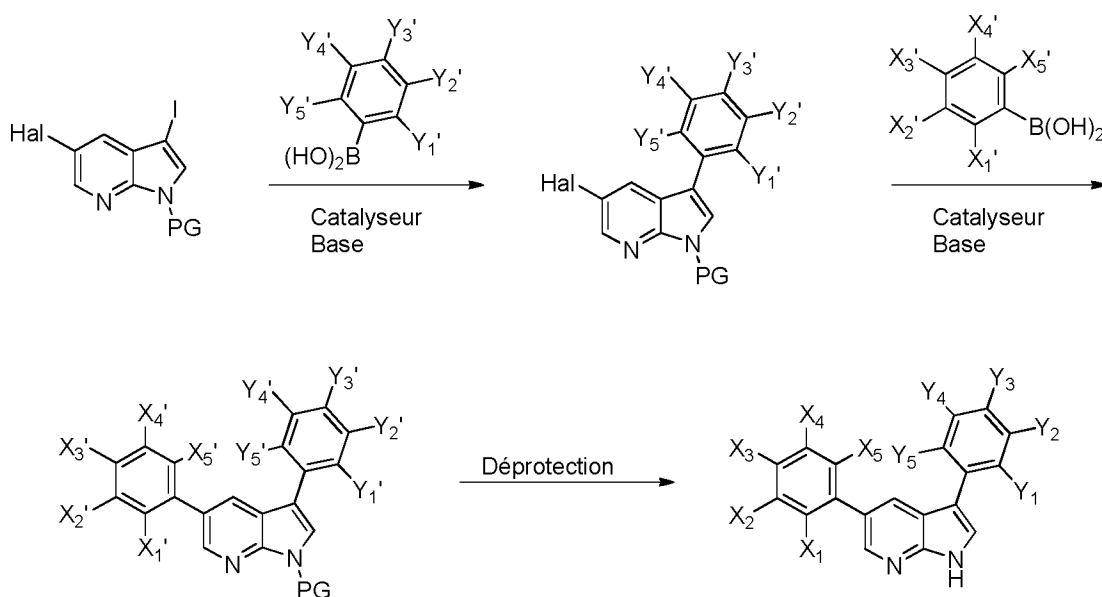
La réaction est réalisée à une température comprise entre 20 et 150 °C, de préférence entre 80 et 110 °C.

Les solvants utilisés pour effectuer cette réaction sont les solvants aromatiques tels que le toluène ; les alcools tels que l'éthanol, le propanol et l'isopropanol et les cétones telles que l'acétone. De préférence, la réaction est réalisée dans un mélange d'un solvant aromatique et d'un alcool, notamment dans un mélange toluène/éthanol.

La réaction peut être réalisée en présence d'une base. Des exemples de bases sont les carbonates tels que Na₂CO₃ ou K₂CO₃, et les hydroxydes de métaux alcalins tels que NaOH ou KOH.

L'étape de déprotection peut être réalisée selon des méthodes bien connues de l'homme du métier comme celles décrites dans Greene, « Protective Groups In Organic synthesis », (John Wiley & Sons, New York (1981)) et Harrison et al. « Compendium of Synthetic Organic Methods », Vols. 1 à 8 (J. Wiley & sons, 1971 à 1996).

- 5 Les composés de formule (I') peuvent être préparés à partir d'un 5-halo-3-iodo-azaindole selon le procédé représenté dans le schéma suivant :



Le procédé selon l'invention comprend les étapes de :

- 10 (a) protection de l'azote 1-indolique avec un groupe N-protecteur,
 (b) réaction entre le 3-iodo-5-halo-azaindole et un acide aryl-boronique ou l'un de ses dérivés en présence d'un catalyseur métallique,
 (c) réaction entre le 3-aryle-5-halo-azaindole et un acide aryl-boronique ou l'un de ses dérivés en présence d'un catalyseur métallique,
 15 (d) déprotection du groupe N-PG, et éventuellement des groupes OPG₁ ou SPG₂, pour donner un composé de formule (I') tel que défini précédemment,
 (e) éventuellement salification, solvatation ou hydratation pour donner un sel, solvate ou hydrate pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (I').

- 20 La présente invention a enfin pour objet une méthode de dosage de l'activité phosphorylante de la kinase Dyrk1A. Cette méthode est basée sur la séparation, la détection et la quantification d'un substrat peptidique de l'enzyme et de son produit phosphorylé. Ce substrat porte un groupement fluorescent permettant une détection sensible et spécifique du substrat et du produit.

Par « substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent », on entend au sens de la présente invention une molécule qui est phosphorylée par l'enzyme Dyrk1A et sur laquelle est greffé un groupement fluorescent.

Le terme « substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent » désigne au sens de la présente invention le produit obtenu après phosphorylation par l'enzyme
5 Dyrk1A du substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent.

Dans les conditions de la méthode de dosage, la protéine Dyrk1A transforme le substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent en un substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent. La proportion de substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent et de substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent pendant un temps déterminé dépend de l'activité phosphorylante de la protéine Dyrk1A. En présence d'un inhibiteur, l'activité phosphorylante de la protéine Dyrk1A est d'autant plus réduite que cet inhibiteur est efficace. La détermination de la proportion de substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent et de substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent pendant un temps déterminé permet donc de mesurer l'activité
10 phosphorylante de la protéine Dyrk1A.
15

La méthode de dosage comprend les étapes de :

- (a) Mise en contact de la protéine Dyrk1A avec le substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent pour donner le substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent et le substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent,
20
- (b) Séparer le substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent par l'enzyme et le substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent par chromatographie, et
- (c) Mesurer la proportion substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent / substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent grâce à un détecteur de fluorescence.
25

Le substrat non phosphorylé est notamment un peptide ou une protéine. Il peut s'agir d'un peptide ayant pour séquence ISGRLSPIMTEQ (SEQ-ID 1) ou
30 KKISGRLSPIMTEQ (SEQ-ID 2) tels que décrits dans Woods, Y. et al. Biochem. J. 355, 597 (2001); Woods, Y. et al. Biochem. J. 355, 609 (2001); Klumpp, M. et al. J. Biomol. Screen. 11, 617 (2006).

Le groupement fluorescent est choisi de préférence parmi le groupe constitué de l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), de la fluorescéine, de la p-Nitroaniline (pNA) et de
35 la biotine.

La préparation du substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent est réalisée selon des méthodes bien connues de l'homme du métier.

Avantageusement, le substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent est le peptide Fluorescéine-KKISGRLSPIMTEQ.

5 La séparation du substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent et du substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent peut être réalisée par chromatographie. La séparation est notamment réalisée par colonne de chromatographie haute pression (UFLC : Ultra Fast Liquid Chromatography). De préférence, le substrat phosphorylé portant un groupement fluorescent par l'enzyme est séparé du substrat non phosphorylé portant un groupement fluorescent par chromatographie sur une colonne en C₈-C₁₈ hydrophobe couplée à un appareil UFLC et à un détecteur de fluorescence.

La **Figure 1** représente les résultats obtenus *in vivo* avec les composés selon l'invention sur l'état de phosphorylation de deux cibles en aval de Dyrk1A dans les voies de signalisation.

15 Figure 1a : l'axe des ordonnées représente le rapport GSK phosphorylée (pGSK) / GSK non phosphorylée (GSK) mesuré par une technique de slot-blot. L'axe des abscisses indique les composés testés sur des animaux contrôles (WT) ou sur des animaux modèle de trisomie pour le gène Dyrk1a (TG).

Figure 1b : l'axe des ordonnées représente le rapport CAMKII phosphorylée (pCAMKII) / CAMKII non phosphorylée (CAMKII) mesuré par une technique de slot-blot. L'axe des abscisses indique les composés testés sur des animaux contrôles (WT) ou sur des animaux modèle de trisomie pour le gène Dyrk1a (TG).

La présente invention sera mieux comprise à la lumière des exemples non limitatifs qui suivent.

25

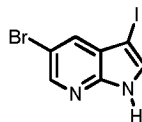
EXEMPLES

Exemple 1 : Synthèse des 3,5-diaryl-azaindoles :

La préparation du 3-phényl-5-(2-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Composé **A**) est donnée à titre d'exemple.

30

3-iodo-5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (produit commercial)



A une solution de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridine (produit commercial, 1 g, 5.10 mmol) dans 200 mL de CH₂Cl₂ est ajouté KOH (145 mg, 2.55 mmol) à température ambiante. Après 30 minutes, N-iodosuccinimide (1.2 g, 5.10 mmol) est ajouté et la solution agitée pendant 15 heures, neutralisée avec une solution saturée de Na₂S₂O₃ et extraite plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu avec un rendement quantitatif et utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

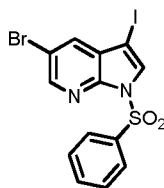
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.34 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H);

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) δ 146.5, 143.8, 132.5, 129.9, 123.8, 111.5, 53.6.

HRMS (ESI+) calcd for C₇H₄⁷⁹BrIN₂ [M+H]⁺ 322.8681, found 322.8682, HRMS (ESI+) calcd for C₇H₄⁸¹BrIN₂ [M+H]⁺ 324.8660, found 324.8670.

IR (cm⁻¹): ν 3118, 2821, 1638.

15 **3-iodo-5-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**



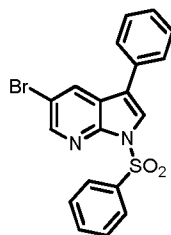
A une solution de 3-iodo-5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridine (500 mg, 1.55 mmol) dans du CH₂Cl₂ (4.1 mL) sont ajoutés de l'hydru de sodium 60% (186 mg, 4.66 mmol) et du chlorure de benzyltriéthylammonium (8 mg, 0.03 mmol) sous argon à 0 °C. Après 30 minutes, du chlorure de benzènesulfonyle (240 µL, 1.86 mmol) est ajouté à 0 °C et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est neutralisé avec de l'eau et extraite plusieurs fois avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est précipité avec du méthanol et le solide résultant filtré pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide rose avec 97 % de rendement.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 146.7, 144.7, 137.6, 134.6, 132.5, 131.2, 129.2, 128.2, 126.7, 116.0, 60.6.

HRMS (ESI+) calcd for C₁₃H₉N₂O₂S⁷⁹Br [M+H]⁺ 462.8613, found 462.8605, HRMS (ESI+) calcd for C₁₃H₉N₂O₂S⁸¹Br [M+H]⁺ 464.8592, found 464.8596.

IR (cm⁻¹): ν 2851, 1613, 1370.

3-phényl-5-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

A une solution de 3-iodo-5-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (250 mg, 0.54 mmol) dans un mélange toluène/éthanol 3:1 (17 mL) sont ajoutés l'acide benzène boronique (65 mg, 0.54 mmol), K₂CO₃ (1.6 mL d'une solution 2M dans l'eau, 3.20 mmol) et Pd(PPh₃)₄ (1.5 mol%) et la réaction est chauffée à 110°C pendant 3 h 30 sous argon. Le mélange est refroidi à température ambiante, concentré sous vide et redissous dans un mélange eau / CH₂Cl₂. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec du CH₂Cl₂ et les phases organiques combinées séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (CH₂Cl₂ 100%) pour donner le produit purifié sous la forme d'un solide blanc avec 89 % de rendement.

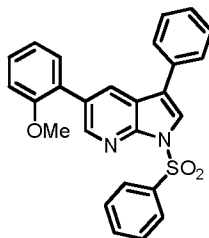
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.64-7.36 (m, 8H);

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 145.7, 145.6, 137.9, 134.3, 131.8, 131.1, 129.1, 129.0, 128.0, 127.9, 127.3, 123.9, 123.1, 119.8, 115.5.

HRMS (ESI+) calcd for C₁₉H₁₄N₂O₂S⁷⁹Br [M+H]⁺ 412.9959, found 412.9969, HRMS (ESI+) calcd for C₁₉H₁₄N₂O₂S⁸¹Br [M+H]⁺ 414.9939, found 412.9958.

IR (cm⁻¹): ν 2919, 1605, 1383.

20

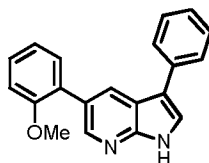
3-phényl-5-(4-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

A une solution de 3-phényl-5-bromo-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (309 mg, 0.75 mmol) dans un mélange toluène/éthanol 3 : 1 (24 mL) sont ajoutés de l'acide 2-méthoxy-benzène boronique (125 mg, 0.83 mmol), K₂CO₃ (2.4 mL d'une solution 2M dans l'eau, 4.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.5 mol%), et le mélange est chauffé à 85 °C pendant 2 heures sous argon. Le mélange est refroidi à température ambiante, concentré sous vide et redissous dans un mélange eau / CH₂Cl₂. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois

avec du CH₂Cl₂ et les phases organiques combinées séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (CH₂Cl₂ 100 %) pour donner le produit purifié sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 98 %.

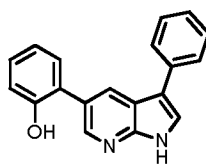
- 5 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31-8.25 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.1-7.0 (m, 2H), 3.81 (s, 3H);
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.5, 146.5, 146.3, 138.4, 134.0, 132.7, 131.0, 130.1, 129.6, 129.3, 129.0, 129.0, 128.0, 127.6, 127.4, 127.3, 122.7, 121.1, 121.0, 120.6, 111.2, 55.5.
 HRMS (ESI+) calcd for C₂₆H₂₁N₂O₃S [M+H]⁺ 441.1273, found 441.1273.
- 10 IR (cm⁻¹): ν 2925, 1601, 1385.

3-phényl-5-(2-méthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine



- 15 A une solution de 3-phényl-5-(2-méthoxyphényl)-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (374 mg, 0.85 mmol) dans du méthanol (2.3 mL) est ajouté du NaOH (260 µL d'une solution 2N dans l'eau, 0.51 mmol). Le mélange est chauffé à 80 °C pendant 1 heure puis refroidi à température ambiante.
- Le mélange est refroidi à température ambiante, concentré sous vide et redissous dans un mélange eau / CH₂Cl₂. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec du CH₂Cl₂ et les phases organiques combinées séchées sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH, gradient 100/0 à 98 :2) pour donner le produit purifié sous la forme d'un solide jaune avec 42 % de rendement.
- 20 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 11.50 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.06 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H);
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 156.7, 148.3, 143.9, 135.1, 131.3, 129.4 (2CH), 128.9, 128.8, 128.7, 127.1 (2CH+C), 126.1, 122.7, 121.0, 118.3, 116.5, 111.3, 55.6.
- 25 HRMS (ESI+) calcd for C₂₀H₁₇N₂O [M+H]⁺ 301.1341, found 301.1337.
- 30 IR (cm⁻¹): ν 3124, 2833, 1599.
 UPLC R_t = 4.35 min; area 100%.

3-phényl-5-(2-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (A)



A une solution de 3-phényl-5-(2-méthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (113 mg, 0.38 mmol) dans du CH₂Cl₂ (325 µL) est ajouté BBr₃ (1.1 mL d'une solution 1N dans CH₂Cl₂, 1.13 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante et neutralisé à 0°C avec du méthanol. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur couche mince préparative (CH₂Cl₂/MeOH 94:6) pour donner le produit attendu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 34 %.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H) 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H);

¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ 155.6, 148.5, 144.5, 136.3, 131.9, 130.3, 129.8 (2CH), 129.7, 128.6, 127.9 (2CH), 127.6, 127.0, 124.4, 121.2, 119.6, 117.4, 117.0.

HRMS (ESI+) calcd for C₁₉H₁₅N₂O [M+H]⁺ 287.1184, found 287.1188.

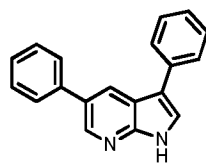
IR (cm⁻¹): ν 3267, 2869, 1602, 1262.

UPLC *R*_t = 3.67 min; area 100%.

Les autres composés ont été préparés suivant la même méthode à partir des acides aryle-boroniques appropriés.

20

3-phényl-5-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (B)



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.93 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.6 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.43-7.31 (m, 2H);

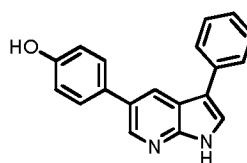
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 148.7, 142.4, 139.5, 134.9, 130.3, 129.0 (2CH), 128.9 (2CH), 127.5 (2CH), 127.2 (2CH), 127.1, 126.9, 126.3, 122.9, 118.6, 116.8.

HRMS (ESI+) calcd for C₁₉H₁₅N₂ [M+H]⁺ 271.1235, found 271.1226.

IR (cm⁻¹): ν. 3136, 2884, 1602. UPLC *R*_t = 4.51 min; area 100%.

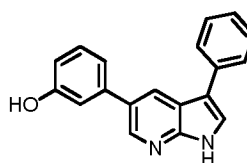
30 **3-phényl-5-(4-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (C)**

20



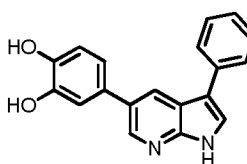
- ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H) 7.48-7.39 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.89 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H);
- ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ 158.2, 148.9, 142.4, 136.3, 131.8 (2CH), 131.3 (2CH), 129.9 (2CH), 129.4 (2CH), 127.9 (2CH), 127.1, 127.0, 124.7, 120.0, 117.3, 116.8 (2CH).
- HRMS (ESI+) calcd for C₁₉H₁₅N₂O [M+H]⁺ 287.1184, found 287.1188.
- IR (cm⁻¹): ν 3142, 2890, 1602, 1259.
- 10 UPLC *R*_t = 3.44 min; area 100%.

3-phényl-5-(3-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (D)



- 15 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H);
- ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) 159.1, 149.4, 142.7, 142.0, 136.3, 131.3, 131.1, 129.9 (2CH), 128.0 (2CH), 127.6, 127.2, 125.0, 120.0, 119.6, 117.5, 115.2, 115.0.
- 20 HRMS (ESI+) calcd for C₁₉H₁₅N₂O [M+H]⁺ 287.1184, found 287.1182.
- IR (cm⁻¹): ν 3124, 2919, 1596.
- UPLC *R*_t = 3.64 min; area 100%.

3-phényl-5-(3,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (E)



- 25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 11.90 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H);

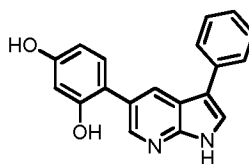
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 148.2, 145.6, 144.8, 141.6, 135.1, 131.3, 130.4, 130.3, 129.2, 128.9, 126.3, 125.6, 124.4, 124.3, 118.0, 117.2, 114.4.

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1134, found 303.1143.

IR (cm^{-1}): ν 3112, 2830, 1601, 1254.

5 UPLC R_t = 3.74 min; area 100%.

3-phényl-5-(2,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (F)



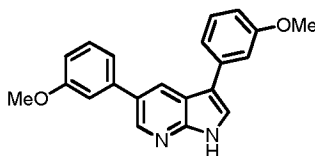
10 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.39 (s, 2H), 7.69 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45-6.41 (m, 2H);

^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 159.2, 156.5, 148.3, 144.5, 136.5, 132.4, 130.1, 129.9 (2CH), 128.9, 127.9 (2CH), 127.0, 124.3, 119.7, 119.3, 117.3, 108.4, 104.1.

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1134, found 303.1124.

15 IR (cm^{-1}): ν 3252, 2833, 1605, 1259. UPLC R_t = 2.94 min; area 100%.

3-(3-méthoxyphényl)-5-(3-méthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (G)

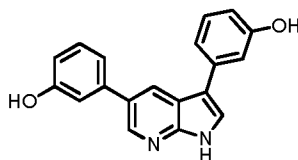


20 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.64 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.97-6.87 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.1, 160.0, 148.4, 142.1, 140.9, 136.1, 130.2, 130.0 (2CH), 127.2, 123.2, 120.0, 119.7, 118.7, 116.8, 113.4, 113.1, 112.5, 111.7, 55.4, 55.3. HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1447, found 331.1443.

25 IR (cm^{-1}): ν 3109, 2830, 1607, 1207.

UPLC R_t = 4.39 min; area 100%.

3-(3-hydroxyphényl)-5-(3-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Ia)



^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.82-6.70 (m, 2H);

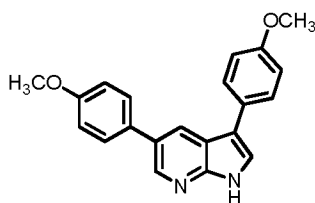
^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 159.1, 158.9, 149.3, 142.6, 142.0, 137.6, 131.2, 131.1, 131.0, 127.7, 124.9, 119.9, 119.6, 119.3, 117.5, 115.2, 115.0, 114.7, 114.2.

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1134, found 303.1127.

IR (cm^{-1}): ν 3314, 3014, 1599, 1275.

UPLC $R_t = 2.91$ min; area 100%.

10 **3-(4-méthoxyphényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (H)**



Mp 190°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.60 (br s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H) 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H);

15 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.1, 158.3, 148.3, 142.1, 132.1, 129.8, 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 127.5, 126.4, 122.1, 118.7, 116.4, 114.5 (2CH), 114.4 (2CH), 55.4, 55.3.

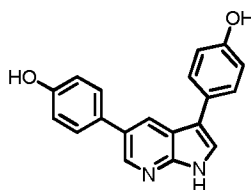
HRMS (ESI-) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 329.1290, found 329.1282.

IR (cm^{-1}): ν 3143, 2853, 1606.

UPLC $R_t = 4.20$ min; area 100%.

20

3-(4-hydroxyphényl)-5-(4-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Ib)



Mp 150-160°C.

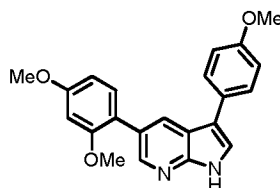
25 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 5H), 6.92-6.88 (m, 4H);

^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 158.1, 157.1, 148.8, 142.2, 132.0, 131.1, 129.4 (2CH), 129.3 (2CH), 127.7, 127.2, 123.9, 120.2, 117.5, 116.9 (2CH), 116.8 (2CH).

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1134, found 303.1127.

IR (cm^{-1}): ν 3136, 2937, 1601, 1257.

30 UPLC $R_t = 2.47$ min; area 100%.

3-(4-méthoxyphényl)-5-(2,4-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (J)

Mp 90°C.

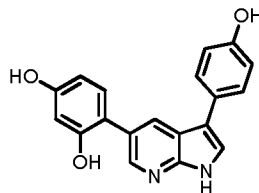
5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.21 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.5, 158.3, 157.6, 147.5, 143.9, 131.6, 129.3, 128.3 (2CH), 127.5, 126.9, 121.7, 121.4, 118.4, 116.5, 114.4 (2CH), 104.8, 99.1, 55.6, 55.5, 55.3.

10 HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.1552, found 361.1557.

IR (cm^{-1}): ν 3312, 1998, 1616.

UPLC $R_t = 4.08$ min; area 100%.

3-(4-hydroxyphényl)-5-(2,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (I'a)

15

Mp 201-210°C.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H);

20 $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) δ 159.1, 157.0, 156.5, 148.3, 144.4, 132.5, 130.0, 129.2 (2CH), 128.6, 127.9, 123.2, 119.8, 119.4, 117.4, 116.7 (2CH), 108.4, 104.1.

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.1083, found 319.1087.

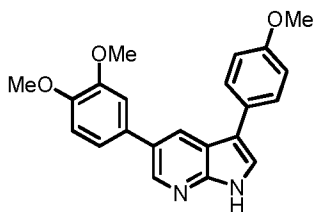
IR (cm^{-1}): ν 3189, 3008, 1605, 1260.

UPLC $R_t = 2.10$ min; area 100%.

25

3-(4-méthoxyphényl)-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (K)

24



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.85 (br s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 3H);

5 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.5, 149.4, 148.7, 147.5, 141.5, 132.3, 130.2, 128.4 (2CH), 127.1, 127.0, 122.3, 119.8, 119.0, 116.7, 114.5 (2CH), 111.7, 110.9, 56.1, 56.0, 55.4.

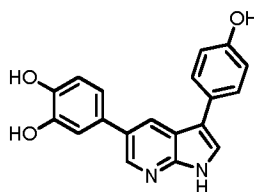
HRMS (ESI-) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 359.1396, found 359.1389.

IR (cm^{-1}): ν 3112, 2833, 1571, 1241.

UPLC $R_t = 3.85$ min; area 100%.

10

3-(4-hydroxyphényl)-5-(3,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (I'b)



Mp 275°C (dégradation).

15 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 3H);

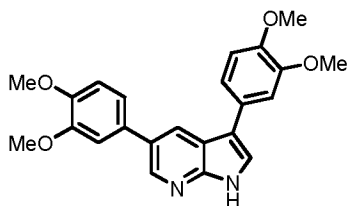
^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 157.1, 148.9, 146.8, 146.1, 142.2, 132.6, 131.2, 129.3 (2CH), 127.7, 127.1, 123.8, 120.2, 119.8, 117.5, 117.0, 116.8 (2CH), 115.3.

HRMS (ESI-) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 317.0926, found 317.0936.

IR (cm^{-1}): ν 3264, 3017, 1601, 1257.

20 UPLC $R_t = 2.22$ min; area 100%.

3-(3,4-diméthoxyphényl)-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (L)



25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.10 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 6H);

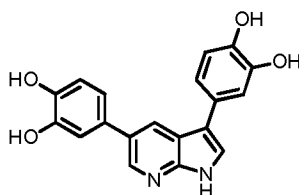
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 149.4 (2C), 148.8, 148.2, 146.9, 140.9, 132.0, 130.3, 127.4, 127.3, 122.7, 119.8, 119.7, 119.4, 117.1, 111.9, 111.8, 110.9, 110.8, 56.1 (4 CH_3).

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 391.1658, found 391.1663.

IR (cm^{-1}): ν 3124, 2833, 1604, 1247.

5 UPLC R_t = 3.52 min; area 100%.

3-(3,4-dihydroxyphényl)-5-(3,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (l'c)



Mp 190°C.

10 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.9 Hz, 1H);

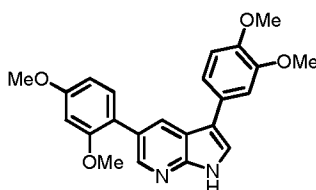
^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 148.8, 146.8, 146.6, 146.0, 145.1, 142.2, 132.6, 131.2, 128.3, 127.2, 123.8, 120.1, 119.8, 119.6, 117.6, 117.0 (2CH), 115.3 (2CH).

15 HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 335.1032, found 335.1038.

IR (cm^{-1}): ν 3172, 3047, 1596, 1270.

UPLC R_t = 1.99 min; area 100%.

3-(3,4-diméthoxyphényl)-5-(2,4-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (M)



20

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.70 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H);

25 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.5, 157.6, 149.3, 147.8, 147.6, 143.9, 131.5, 129.2, 128.0, 126.9, 122.0, 121.3, 119.5, 118.4, 116.5, 111.8, 110.8, 104.8, 99.1, 56.0, 55.9, 55.6, 55.5.

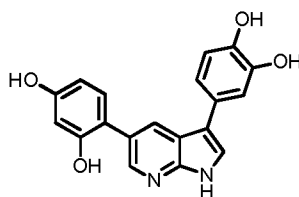
HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 391.1658, found 391.1657.

IR (cm^{-1}): ν 3124, 2934, 1611, 1248.

UPLC R_t = 3.74 min; area 100%.

30 **3-(3,4-dihydroxyphényl)-5-(2,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (l'd)**

26



Mp 197°C.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.36-8.33 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.85 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.45-6.40 (m, 2H);

5 ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 159.1, 156.5, 148.3, 146.6, 145.0, 144.4, 132.5, 130.0, 128.6, 128.5, 123.2, 119.8, 119.7, 119.5, 117.5, 116.9, 115.3, 108.4, 104.1.

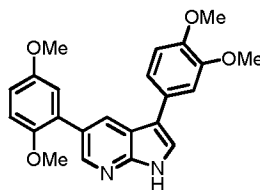
HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.1032, found 335.1025.

IR (cm^{-1}): ν 3136, 2842, 1604, 1259.

UPLC $R_t = 1.89$ min; area 100%.

10

3-(3,4-diméthoxyphényl)-5-(2,5-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (N)



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.89 (br s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 1H), 3.97 (s, 3H),
15 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H);

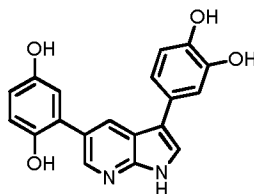
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.9, 150.9, 149.3, 147.9, 147.8, 143.8, 129.5, 129.3, 127.8, 126.8, 122.1, 119.5, 118.4, 117.1, 116.6, 113.1, 112.6, 111.8, 110.7, 56.3, 56.0, 55.9, 55.8.

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.1658, found 391.1648.

20 IR (cm^{-1}): ν 3130, 2830, 1582, 1245.

UPLC $R_t = 3.80$ min; area 100%.

3-(3,4-dihydroxyphényl)-5-(2,5-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (l'e)



25 Mp 180°C.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.40 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.1$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 3H), 6.68-6.64 (m, 1H);

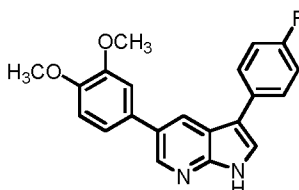
^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 151.7, 148.6, 148.4, 146.6, 145.0, 144.3, 130.2, 128.4 (3C), 123.4, 119.7, 119.6, 118.1, 118.0, 117.7, 116.9, 116.1, 115.3.

HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.1032, found 335.1023.

IR (cm^{-1}): ν 3216, 2916, 1605, 1276.

5 UPLC R_t = 1.75 min; area 100%.

3-(4-fluorophényl)-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (lf):



10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).

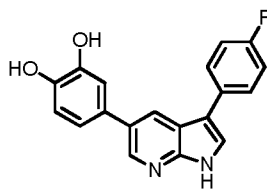
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 56.0, 56.1, 110.9, 111.7, 115.7 (d, J = 21.4 Hz, 2C), 115.8, 118.7, 119.9, 123.0, 126.5, 128.6 (d, J = 7.7 Hz, 2C), 130.3, 130.8 (d, J = 3.3 Hz, 1C), 132.3, 141.9, 148.1, 148.7, 149.4, 160.0 (d, J = 245.4 Hz, 1C).

15 HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 349.1352; found, 349.1357.

IR (cm^{-1}) ν 3130, 3033, 2904, 1247.

UPLC R_t = 4.07 min; area 100%.

3-(4-fluorophényl)-5-(3,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (l'f):



20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 11.90 (s, 1H).

25 ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 113.4, 114.4, 115.5 (d, J = 21.4 Hz, 2C), 116.1, 117.1, 118.0, 124.3, 128.0 (d, J = 7.7 Hz, 2C), 129.2, 130.3, 131.5 (d, J = 3.3 Hz, 1C), 141.6, 144.8, 145.7, 148.1, 158.9 (d, J = 242.1 Hz, 1C).

HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 321.1039; found, 321.1045.

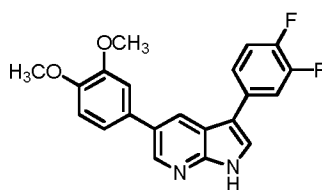
IR (cm^{-1}) ν 3246, 3044, 2926, 1217.

UPLC R_t = 3.25 min; area 100%.

30

3-(3,4-difluorophényl)-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (lg)

28



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 11.19 (s, 1H).

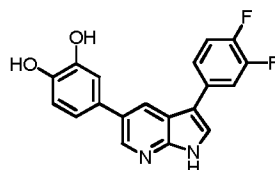
5 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 56.0, 56.1, 110.9, 111.8, 114.9, 115.7 (d, $J = 17.6$ Hz, 1C), 117.7 (d, $J = 17.0$ Hz, 1C), 118.4, 119.9, 122.9-123.0 (m), 123.4, 126.4, 130.6, 131.8-131.9 (m), 132.1, 142.2, 147.4 (dd, $J = 247.6, 12.6$ Hz, 1C), 148.1, 148.8, 148.9 (dd, $J = 247.6, 12.6$ Hz, 1C), 149.4.

HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 367.1258; found, 367.1266.

10 IR (cm^{-1}) ν 3128, 3027, 2965, 1268.

UPLC $R_t = 4.24$ min; area 100%.

3-(3,4-difluorophényl)-5-(3,4-dihydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine(I'g)



15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.48-8.54 (m, 2H), 12.38 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 113.7, 115.1, 115.6 (d, $J = 17.6$ Hz, 1C), 116.6, 118.3 (d, $J = 16.7$ Hz, 1C), 118.8, 119.1 (d, $J = 5.2$ Hz, 1C), 123.6, 126.5-126.7 (m), 127.6-127.7 (m), 20 129.6, 130.1, 132.5, 139.3-139.7 (m), 145.7, 146.2, 146.7 (dd, $J = 244.5, 12.6$ Hz, 1C), 147.0, 148.6 (dd, $J = 244.5, 12.6$ Hz, 1C)

HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 339.0945; found, 339.0932.

IR (cm^{-1}) ν 3117, 2924, 1269.

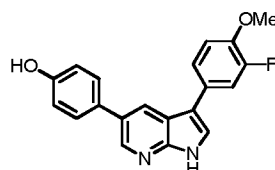
UPLC $R_t = 3.43$ min; area 100%.

25

Les composés de formule (Ic) et (I'h) ont été préparés à partir de la 3-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-5-(4-benzyloxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine.

30 **3-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-5-(4-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Ic)**

29



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.87 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.86 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

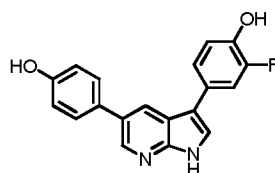
5 ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 56.1, 113.2 (d, J = 2.2 Hz, 1C), 113.7 (d, J = 18.7 Hz, 1C), 114.4 (d, J = 1.6 Hz, 1C), 115.9, 117.1, 122.4 (d, J = 2.7 Hz, 1C), 124.3, 124.5, 128.2, 128.3 (d, J = 7.1 Hz, 1C), 129.0, 129.6, 141.7, 145.1 (d, J = 11.0 Hz, 1C), 148.1, 150.3 (d, J = 243.2 Hz, 1C), 157.0.

HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 335.1196; found, 335.1191.

10 IR (cm^{-1}) ν 3371, 3015, 2931, 1266.

UPLC R_t = 3.42 min; area 95%.

3-(3-fluoro-4-hydroxyphényl)-5-(4-hydroxyphényl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (I'h)



15 ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 6.93-6.96 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 115.9 (d, J = 19.2 Hz, 1C), 117.2, 119.4 (d, J = 3.3 Hz, 1C), 124.7 (d, J = 2.7 Hz, 1C), 126.2 (d, J = 6.0 Hz, 1C), 126.8, 129.0, 129.7, 133.3, 135.2, 142.1, 145.5 (d, J = 12.6 Hz, 1C), 151.6 (d, J = 241.0 Hz, 1C), 153.5, 153.8, 154.1, 159.2.

20 HRMS (ES+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 321.1039; found, 321.1045.

IR (cm^{-1}) ν 3173, 2922, 1259.

UPLC R_t = 2.68 min; area 95%.

25 **Exemple 2 : Validation de la méthode de mesure et évaluation *in vitro* de l'affinité des composés selon l'invention pour la protéine Dyrk1A.**

La validité du test de mesure a tout d'abord été prouvée avec la mesure de l'activité de l'enzyme Dyrk1A.

30 Le test mis au point repose sur l'utilisation d'un peptide substrat de Dyrk1A dont un des acides aminés a été marqué par la fluorescéine. La séquence de ce peptide (Fluorescéine-KKISGRLSPIMTEQ) est dérivée de la protéine Forkhead et possède un résidu de sérine pouvant être phosphorylé par Dyrk1A. Dans notre test, le peptide

phosphorylé par His-Dyrk1A- Δ C est séparé du peptide non phosphorylé sur une colonne C₈ ou C₁₈ hydrophobe couplée à un appareil UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*) avec un détecteur de fluorescence. La détection est spécifique et très sensible grâce à la présence dans le peptide du groupement fluoescéine et à l'utilisation d'un détecteur de fluorescence. Des analyses enzymologiques montrent que le test est linéaire en fonction du temps et de la quantité d'enzyme His-Dyrk1A- Δ C (Figure 1).

Nous avons également déterminé les IC₅₀ pour des inhibiteurs connus de Dyrk1A tels que l'Harminine et l'épigallocatechin-3-gallate (EGCG). Des valeurs similaires à celles de la littérature obtenues avec des tests d'activité kinase basés sur des composés radioactifs ont été obtenues.

L'IC₅₀ des différents composés de l'exemple 1 sur la protéine DyrK1A a ensuite été évaluée. Le dosage de l'activité Dyrk1A se fait sur plaque 96 puits dans un volume final de 50 μ L contenant 50 mM TrisHCl pH 7.4, 100 μ M EGTA, 1 mM DTT, 5 mM d'acétate de Magnésium, de 50 à 1000 μ M d'ATP, de 5 à 30 μ M de peptide substrat, 10 ng d'enzyme Δ Dyrk1A.

L'incubation se fait à 37°C et la réaction est stoppée à différents temps par l'ajout de 50 μ L d'une solution d'acide perchlorique 15%. La plaque est ensuite centrifugée et 20 μ L du surnageant est injecté dans le système de chromatographie haute pression. Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau 1.

Tableau 1

| Exemple | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ | Y ₁ | Y ₂ | Y ₃ | Y ₄ | Y ₅ | IC ₅₀ ¹ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| A | OH | H | H | H | H | H | H | H | H | H | 3592 |
| B | H | H | H | H | H | H | H | H | H | H | 7490 |
| C | H | H | OH | H | H | H | H | H | H | H | 326 |
| E | H | OH | OH | H | H | H | H | H | H | H | 160 |
| F | OH | H | OH | H | H | H | H | H | H | H | 154 |
| la | H | OH | H | H | H | H | OH | H | H | H | 105 |
| lb | H | H | OH | H | H | H | H | OH | H | H | 23.1 |
| lc | H | H | OH | H | H | H | F | OMe | H | H | 41.5 |
| l'a | OH | H | OH | H | H | H | H | OH | H | H | 11.7 |
| l'b | H | OH | OH | H | H | H | H | OH | H | H | 3.0 |
| l'c | H | OH | OH | H | H | H | OH | OH | H | H | 12.4 |
| l'd | OH | H | OH | H | H | H | OH | OH | H | H | 14.3 |
| l'e | OH | H | H | OH | H | H | OH | OH | H | H | 39.1 |
| l'f | H | OH | OH | H | H | H | H | F | H | H | 20.7 |
| l'g | H | OH | OH | H | H | H | F | F | H | H | 56.6 |
| l'h | H | H | OH | H | H | H | F | OH | H | H | 9.3 |

1. L'IC₅₀ est exprimée en nanomoles (nmol).

Les résultats montrent que les composés de formule (I) et de formule (I') ont une excellente affinité pour la protéine Dyrk1A.

5

Exemple 3 : Evaluation de la cytotoxicité des composés selon l'invention

La cytotoxicité des composés selon la présente invention a été évaluée sur des cellules de la souche KB à différentes concentrations. Les mesures ont été réalisées selon la méthode décrite dans Pons et al (ACS Medicinal Chemistry Letters, 2011, 2, 565-570).

10 Les résultats de ces tests sont consignés dans le tableau 2.

Tableau 2

| Ex. | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ | Y ₁ | Y ₂ | Y ₃ | Y ₄ | Y ₅ | 10 ⁻⁵ M ¹ | 10 ⁻⁶ M ¹ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| B | H | H | H | H | H | H | H | H | H | H | 85 | 15 |
| C | H | H | OH | H | H | H | H | H | H | H | 94 | 5 |
| E | H | OH | OH | H | H | H | H | H | H | H | 63 | 12 |
| F | OH | H | OH | H | H | H | H | H | H | H | 75 | 9 |
| la | H | OH | H | H | H | H | OH | H | H | H | 77 | 4 |
| lb | H | H | OH | H | H | H | H | OH | H | H | 95 | 51 |
| lc | H | H | OH | H | H | H | F | OMe | H | H | - ² | 23 |
| l'a | OH | H | OH | H | H | H | H | OH | H | H | 83 | 21 |
| l'c | H | OH | OH | H | H | H | OH | OH | H | H | 11 | 2 |
| l'f | H | OH | OH | H | H | H | H | F | H | H | - | 15 |
| l'g | H | OH | OH | H | H | H | F | F | H | H | - | 22 |
| l'h | H | H | OH | H | H | H | F | OH | H | H | - | 13 |

1. Exprimé en pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire de cellules KB.

2. « - » indique que la valeur n'a pas été déterminée.

5

Les composés de formule (I) et de formule (I') présentent une faible toxicité sur les cellules KB à des doses très supérieures aux IC₅₀ mesurés. La cytotoxicité des composés de formule (I') est significativement réduite.

10 Exemple 4 : Tests *in vivo* de l'activité des composés selon l'invention

Pour tester *in vivo* l'efficacité de ces inhibiteurs, l'effet des composés selon l'invention sur l'état de phosphorylation de deux cibles en aval de Dyrk1A dans les voies de signalisation a été mesuré : la protéine GSKIII beta (Figure 1a) et la protéine CAMKII (Figure 1b).

15 Ces mesures ont été réalisées dans le cerveau d'animaux contrôles (WT) et d'animaux modèles de trisomie pour le gène Dyrk1a (TG).

Pour cela les composés ont été administrés par injection intrapéritonéale à la dose de 1mg/kg à t0 puis t16 (heures) et les animaux ont été sacrifiés à t17-t18. Les protéines de cerveau ont ensuite été extraites et les quantités de protéines GSKIIIbeta, 20 pGSKIIIbeta, CAMKII et pCAMKII ont été mesurées par une technique de slot-blot avec les anticorps appropriés.

Les résultats de ces tests sont consignés dans la Figure 1 : l'axe des ordonnées représente le ratio protéine phosphorylée / protéine non-phosphorylée mesuré sur les

animaux non traités (WT et TG) et sur les animaux traités avec les composés selon l'invention.

Résultats :

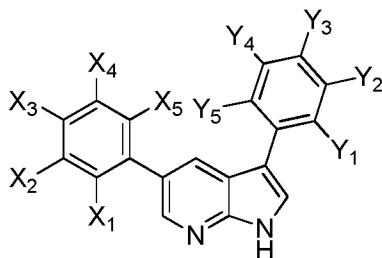
5 Pour la protéine GSKIII β hyperphosphorylée chez les animaux modèles TG, on observe une correction excessive avec les composés **C** (TG-C) et **I'c** (TG-I'c) et une correction efficace pour les composés **Ib** (TG-Ib) et **I'a** (TG-I'a).

10 Pour la protéine CAMKII hypophosphorylée chez les animaux modèles TG, les composés **C** (TG-C) et **I'c** (TG-I'c) ne produisent pas une correction suffisante alors que les composés **Ib** (TG-Ib) et **I'a** (TG-I'a) ramènent le niveau de phosphorylation à la valeur observée chez les individus contrôles.

15 Les composés de formule (I) et de formule (I') présentent donc une activité inhibitrice importante sur la protéine Dyrk1A (IC₅₀ < 100 nM), une cytotoxicité très faible et ont une activité élevée *in vivo* sur des animaux modèles de trisomie 21.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I') ou un de ses sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables :



5

(I')

dans laquelle :

X₃ est F, OH ou SH,

Y₃ est F, OH ou SH,

10 X₁, X₂, X₄, X₅, Y₁, Y₂, Y₄ et Y₅ sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OH ou SH, et

1 à 2 groupes parmi les radicaux X₁, X₂, X₄ et X₅ sont différents de H et/ou 1 à 2 groupes parmi les radicaux Y₁, Y₂, Y₄ et Y₅ sont différents de H.

15 2. Composé de formule (I') selon la revendication 1 dans laquelle les radicaux X₁-X₅ et Y₁-Y₅ sont indépendamment les uns des autres H, F, OH ou SH.

3. Composé de formule (I') selon l'une des revendications 1 ou 2 dans laquelle Y₂ est différent de H.

20 4. Composé de formule (I') selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle X₁ est différent de H.

25 5. Composé de formule (I') selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle X₂ est différent de H.

6. Composé de formule (I') selon la revendication 1 dans laquelle X₁ et Y₂ sont différents de H.

30 7. Composé de formule (I') selon la revendication 1 dans laquelle X₂ et Y₂ sont différents de H.

8. Composé de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 3 à 7 dans laquelle les autres radicaux sont H.

35 9. Composé de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans laquelle au moins un radical parmi X₁-X₅ et Y₁-Y₅ est OH.

10. Composé de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans laquelle au moins un radical parmi X_1 - X_5 est OH et au moins un radical parmi Y_1 - Y_5 est OH.

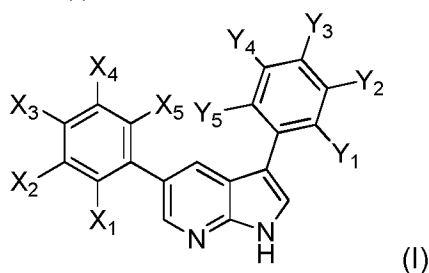
5 11. Composé de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son utilisation en tant que médicament.

10 12. Composé de formule (I') pour son utilisation selon la revendication 11 dans le traitement et/ou la prévention des troubles cognitifs liés à un dysfonctionnement de la protéine Dyrk1A.

15 13. Composé de formule (I') pour son utilisation selon la revendication 11 dans la prévention et/ou le traitement des troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer ou au syndrome de Down.

14. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 15. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

X_1 - X_5 sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OR_1 ou SR_2 ,

Y_1 - Y_5 sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OR_3 ou SR_4 , où

25 R_1 et R_3 représentent indépendamment les uns des autres (C_1 - C_6)-alkyle ; acyle ; aralkyle éventuellement substitué ou aryle éventuellement substitué,

R_2 et R_4 représentent indépendamment les uns des autres (C_1 - C_6)-alkyle ; acyle ; aralkyle éventuellement substitué ou aryle éventuellement substitué,

1 à 3 radicaux parmi X_1 - X_5 sont différents de H,

30 1 à 3 radicaux parmi Y_1 - Y_5 sont différents de H,

et au moins un radical parmi les radicaux X_1 - X_5 et Y_1 - Y_5 différents de H est F, OH ou SH, de préférence OH,

pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention des troubles cognitifs liés au syndrome de Down.

35

16. Composé de formule (I) pour son utilisation selon la revendication 15 dans laquelle les radicaux X_1 - X_5 et Y_1 - Y_5 représentent H, F, OH, SH, OR_1 , SR_2 , OR_3 ou SR_4 .

17. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 ou 16 dans laquelle au moins un radical parmi X_1 - X_5 est F, OH ou SH, de préférence OH et au moins un radical parmi Y_1 - Y_5 est F, OH ou SH, de préférence OH.

5

18. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 à 17 dans laquelle X_3 et Y_3 sont différents de H.

19. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 à 17 dans laquelle X_1 , Y_2 et Y_3 sont différents de H.

10

20. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 à 17 dans laquelle X_3 , Y_2 et Y_3 sont différents de H.

21. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 à 17 dans laquelle X_2 , X_3 et Y_3 sont différents de H.

15

22. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 à 17 dans laquelle X_1 , X_3 , Y_2 et Y_3 sont différents de H.

20

23. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications 15 à 17 dans laquelle X_2 , X_3 , Y_2 et Y_3 sont différents de H.

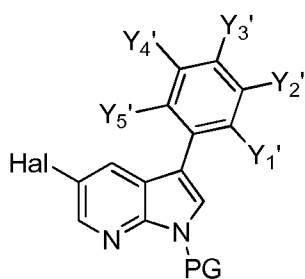
24. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une des revendications 15 à 22 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des troubles cognitifs liés au syndrome de Down.

25

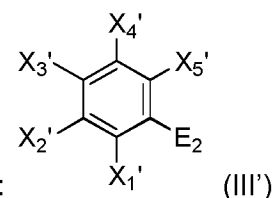
25. Procédé de préparation d'un composé de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou l'un de ses sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables comprenant les étapes de :

30

(d) réaction entre un composé de formule (II') :



(II') et un composé de formule (III') :



(III')

dans lesquelles :

35

PG représente un groupe N-protecteur,

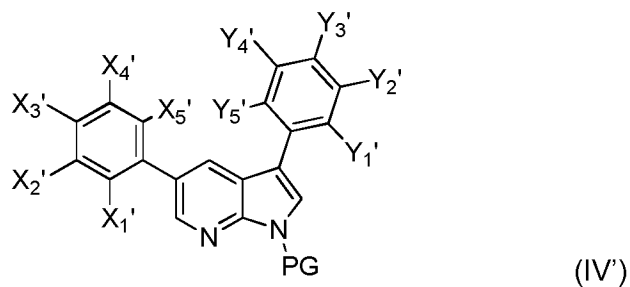
Hal représente un atome d'halogène, en particulier le brome, ou un groupe OSO_2CF_3 ,

E_2 représente un acide boronique $\text{B}(\text{OH})_2$ ou l'un de ses dérivés,

les radicaux X_3' et Y_3' sont F, OPG_1 ou SPG_2 , où PG_1 représente un groupe O-protecteur et PG_2 représente un groupe S-protecteur,

les radicaux X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y_1 , Y_2 , Y_4 et Y_5 sont indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, OPG_1 ou SPG_2 ,

- 5 PG_1 représente un groupe O-protecteur et PG_2 représente un groupe S-protecteur, pour donner un composé de formule (IV') :



- 10 (e) déprotection du groupe N-PG du composé de formule (IV'), et des groupes OPG_1 et SPG_2 pour donner un composé de formule (I'),
- (f) éventuellement salification, solvatation ou hydratation pour donner un sel, solvate ou hydrate pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule (I').

15

FIGURE 1

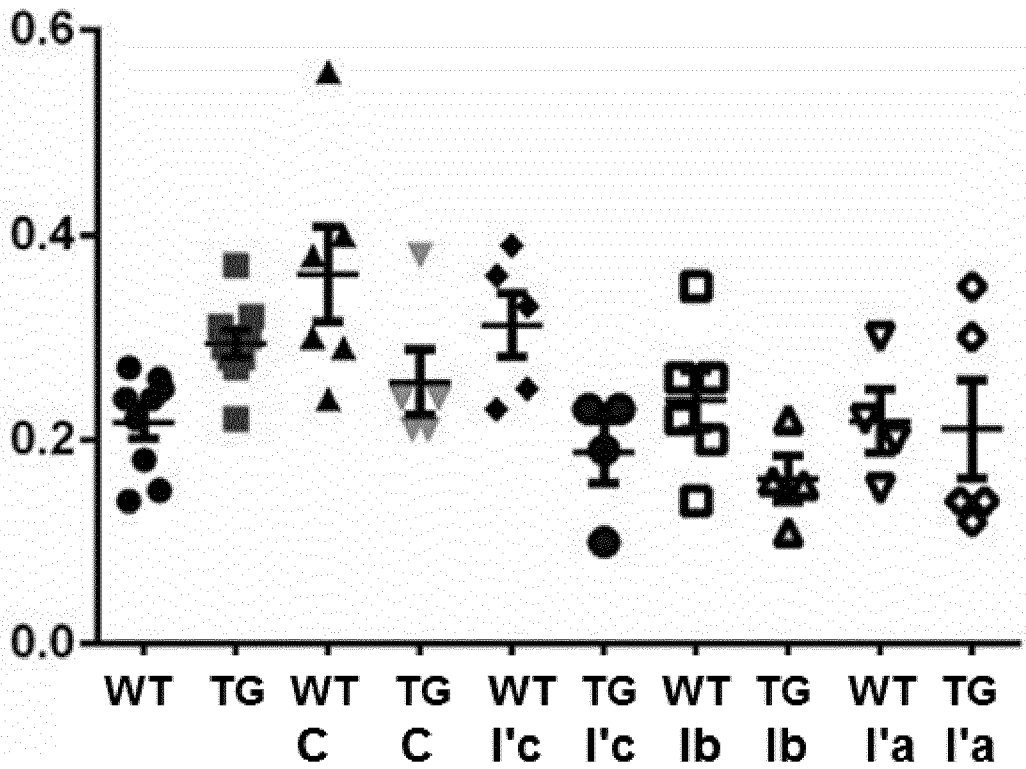


Fig. 1a

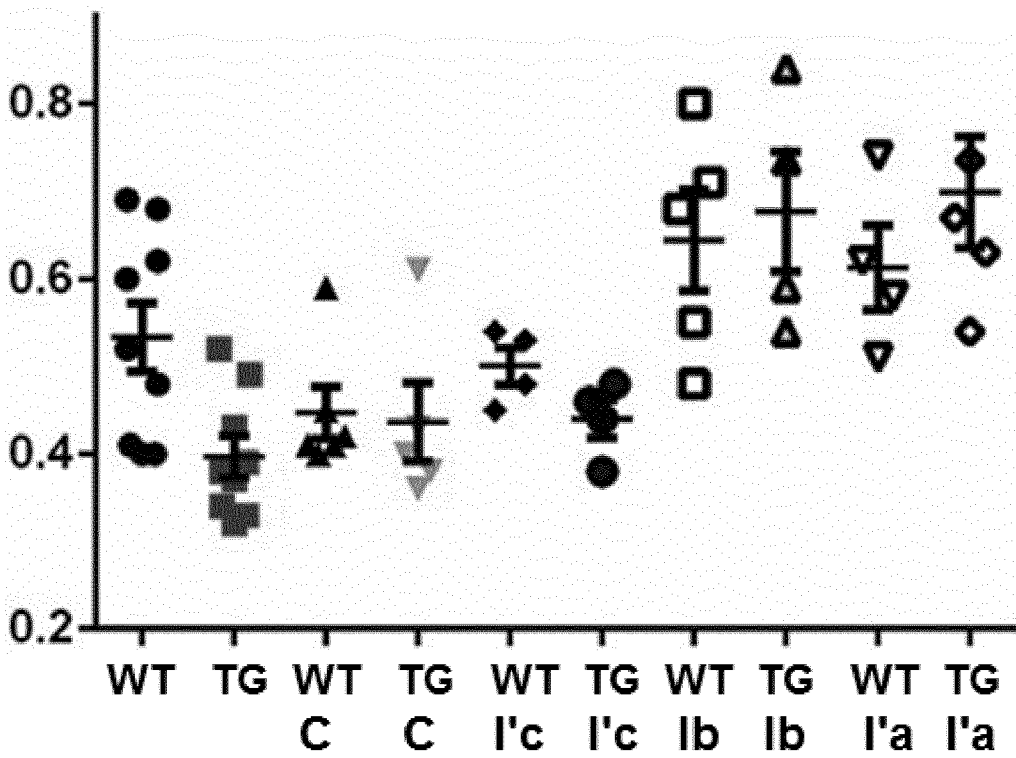
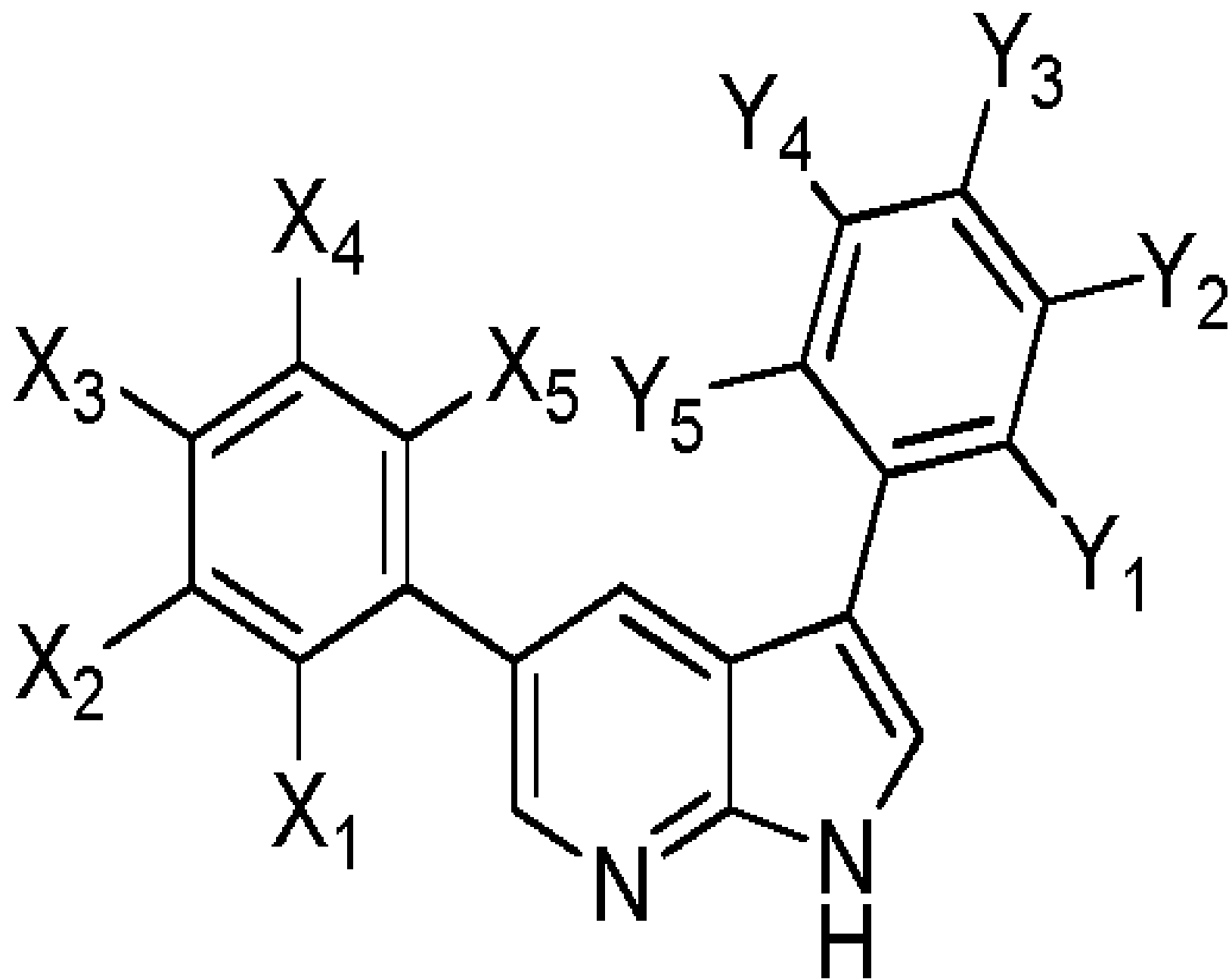


Fig. 1b



(I')