

CAVELIER

ABOGADO

EDIFICIO S  
CARRERA 4 No 7  
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-advogados.com  
E MAIL: cavelier@colombia.net.co

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E S D

Referencia Expediente No 00 090 981

Solicitante AVENTIS PHARMA S A

Asunto Solicitud de patente para "DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA"

Fecha de solicitud 28 de Noviembre de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1 Yo, Emilio FERRERO obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito las copias certificadas de las solicitudes de patente Francesas No 9915031 del 29 de Noviembre de 1999 y No 0010561 del 11 de Agosto de 2000 junto con sus respectivas traducciones de sus carátulas y reivindicaciones de las cuales se reclama prioridad en esta solicitud de patente

2 Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud

Bogotá, 13 DIC 2000  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

COLO 12457-801-001-7

PLASH-ID-4

NIT 860 041 367 3

77  
70

CONSULAT DE COLOMBIE  
30 NOV 2000

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

**Richard REQUENA**

que el señor...  
quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente  
en la fe... las funciones de Delegado del  
Ministerio de Relaciones Exteriores y que  
en el documento aparece en como suyos son los que tipo  
acostumbrados a estos oficiales.

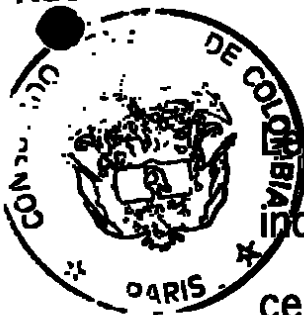
**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

El Cónsul no asume responsabilidad por el  
contenido del documento.

**PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE**

VALOR US \$ 22

**COPIE OFFICIELLE**



**ALEJANDRO BORDA FOJAS**

Cónsul General de Colombia

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété  
industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie  
certifiée conforme d'une demande de titre de propriété  
industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **22 NOV. 2000**

Le Ministre des Affaires Étrangères  
certifie que le présent acte public  
est établi dans les formes prévues  
par la loi française.  
Pour le Ministre et par délégation,



**Richard REQUENA**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**M. Huch**

Martine PLANCHE



29 NOV 2000  
SLS  
ETIENNES  
DES AFFAIRES  
NATIONALES

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75000 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 99 30  
<http://www.inpi.fr>



# BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

71  
N° 06-3228

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75000 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 99 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir en lettres capitales

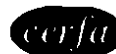
DS 540a W/12/829

|                                                                                                                                                                                                  |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------|----------------------|-----------------------------|--|--|--|--|
| <b>DATE DE REMISE DES PIÈCES</b> 29.11.99                                                                                                                                                        |               | <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MINORÉ A QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>          |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>                                                                                                                                                              |               | <b>AVENTIS PHARMA SA</b>                                                                              |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>DÉPARTEMENT DE DÉPÔT</b> 75                                                                                                                                                                   |               | <b>Direction Brevets - TRI LE 1-144 -</b>                                                             |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>DATE DE DÉPÔT</b> 29 NOV. 1999                                                                                                                                                                |               | <b>20 avenue Raymond Aron</b>                                                                         |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>9915031</b>                                                                                                                                                                                   |               | <b>92165 ANTONY CEDEX</b>                                                                             |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>2 DÉFINIR la nature du titre de propriété industrielle</b>                                                                                                                                    |               | <b>n° du pouvoir permanent</b> 7485 (7.12.98)                                                         |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande d'abandon                                                                                                |               | <b>références du correspondant</b> ST 99049                                                           |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen                                                                           |               | <b>1</b> <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>Établissement du rapport de recherche</b> <input type="checkbox"/> offert <input checked="" type="checkbox"/> immédiat                                                                        |               | <b>2</b> <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>La demande, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance</b> <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non                                        |               | <b>3</b> <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>Titre de l'invention (200 caractères maximum)</b>                                                                                                                                             |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITHELOMERASE</b>                                                                                                                         |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>3 DEMANDEUR (s)</b> n° SIREN 3.0.4.4.6.3.2.8.4                                                                                                                                                |               | <b>Forme juridique</b>                                                                                |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination</b>                                                                                                                            |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>AVENTIS PHARMA SA</b>                                                                                                                                                                         |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>Nationalité (s)</b> Française                                                                                                                                                                 |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>Adresse (s) complète (s)</b>                                                                                                                                                                  |               | <b>Pays</b>                                                                                           |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>20 avenue Raymond Aron</b>                                                                                                                                                                    |               | <b>FRANCE</b>                                                                                         |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>92160 ANTONY</b>                                                                                                                                                                              |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>4 INVENTEUR (s)</b> Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée            |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> <input type="checkbox"/> requies pour le 1ère fois <input type="checkbox"/> requies antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE</b>                                                                                             |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <table><tr><td><b>pays d'origine</b></td><td><b>numéro</b></td><td><b>date de dépôt</b></td><td><b>nature de la demande</b></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>       |               |                                                                                                       |                             | <b>pays d'origine</b> | <b>numéro</b> | <b>date de dépôt</b> | <b>nature de la demande</b> |  |  |  |  |
| <b>pays d'origine</b>                                                                                                                                                                            | <b>numéro</b> | <b>date de dépôt</b>                                                                                  | <b>nature de la demande</b> |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                  |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>7 DÉPOSER</b> antérieure à la présente demande n° date n° date                                                                                                                                |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>SIGNATURE DU DÉPOSANT</b> (nom et fonction)                                                                                                                                                   |               | <b>SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION</b>                                                            |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |
| <b>Maga LE PENNEC</b>                                                                                                                                                                            |               |                                                                                                       |                             |                       |               |                      |                             |  |  |  |  |

Le tel n° 070-37 du 6 janvier 1978 relatif à l'interdiction aux fabricants et aux distributeurs d'appeler aux réponses sous le nom de brevet, (C) brevet un droit d'usage et de modification pour les données sous couvert de l'INPI.



**BREVET D'INVENTION,  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**



N° 11235\*01

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

**DEPARTEMENT DES BREVETS**

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9915081

ST 99049

**TITRE DE L'INVENTION :**

**DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE**

**LE(S) SOUSSIGNÉ(S)**

**RHONE-POULENC RORER S.A.**

**20 avenue Raymond Aron**

**92160 ANTONY**

**DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique)

**MAILLIET Patrick - 87 rue Dalayrac, 94120 FONTENAY SOUS BOIS**

**RIOU Jean-François - 8 avenue du Général Leclerc, 75014 PARIS**

**MERGNY Jean-Louis - 25 rue Delescluze, 94800 VILLEJUIF**

**LAOUI Abdelaziz - 80 rue de Coulmiers, 94130 NOGENT SUR MARNE**

**LAVELLE François - 190 avenue Daumesnil, 75012 PARIS**

**PETITGENET Odile - 31 rue du Moulin Vert, 75014 PARIS**

**NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.**

**Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire**

**Antony, le 29 novembre 1999**

**RHONE-POULENC RORER S.A.  
Fondé de Pouvoir**

**Magali LE PENNEC**

**DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT  
ANTITELOMERASE**

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agent anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ces nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes aminoaromatiques. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser l'ADN en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines). L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation de ces G-quadruplexes est l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et éventuellement l'induction de la sénescence des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement sénescence. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence

de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

Ainsi la télomérase est une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Parmi les composés non nucléotidiques qui ont été utilisés dans l'art antérieur on peut citer les diaminoanthraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) ou les diethyloxadicarbocyanines (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

Le brevet WO 99/40087 décrit l'utilisation de composés qui interagissent avec les structures G-quadruplexes qui sont des composés perylènes et des carbocyanines contenant au moins sept cycles dont deux hétérocycles.

Il est apparu de façon tout à fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique. Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex et par ce fait présentent une activité inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NH - répartiteur - NH - cycle aromatique azoté

dans laquelle

- les cycles aromatiques azotés, identiques ou différents représentent :

- ◇ une quinoléine substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne courte en C1-C4 et/ou

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◇ une benzamidine

- le répartiteur représente :

5           ♦ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical oxy ou thio ou amino eux même éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou

♦ un groupe carbonyle ou

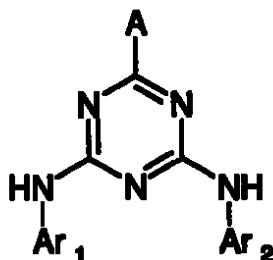
♦ un groupe C(=NH)-NH-C(=NH) ou

♦ un groupe alkylediyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou

10           ♦ un groupe diazine tel qu'un groupe pyrimidine ou tétrahydrodiazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine ou un de ses sels.

15           On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

20           On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus inclus utiliser ceux comportant comme répartiteur un groupe triazine ou diazine. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyrimidines. Parmi les triazines on préfère les composés répondant à la formule (I) ci dessous :



dans laquelle :

- A représente

25           • un groupe amino de formule NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment ou
- un groupe alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou le radical trifluorométhyl ou
- 5       • un atome d'hydrogène ou
- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent
- 10       • un motif quinoléine substituée par au moins un groupe NRaRb dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- 15       • une benzamidine
- ou un de ses sels.

Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines u

20   phtalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

On préfère parmi les composés de formule (I) ci-dessus ceux qui comportent deux hétérocycles choisis parmi les groupes 4-aminoquinolyl, 4-aminoquinolinium ou quinolinium dont le noyau quinolinium est

25   éventuellement substitué par un groupe méthyle.

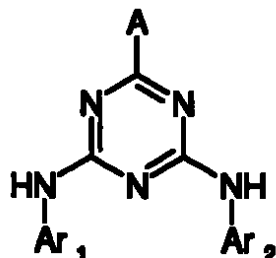
En ce qui concerne les groupes R1 et R2, ils représentent de préférence le radical méthylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

On peut citer à titre de composés représentatifs de la formule (I) les

30   composés suivants :

- le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine
- le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine
- 5        - le dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine
- le trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- 10       - le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio)amino]-triazine
- le trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le chlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio)amino]-triazine
- 15       - le trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazine,
- le dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine
- 20       - le dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldinyl)urée
- 25       - le diodure de N<sup>1</sup>,N<sup>5</sup>-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio)pentane-1,5-diamine
- le trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine
- le trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide

Un autre objet de la présente invention concerne les composés de formule (I) en tant que produits chimiques nouveaux. Il concerne donc les produits nouveaux répondant à la formule (I) suivante :



5 dans laquelle :

- A représente

- un groupe amino de formule  $NR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

10 

- un groupe  $OR_1$  ou  $SR_1$  dans lequel  $R_1$  a la même signification que précédemment ou

- un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou

- un atome d'hydrogène ou

15 

- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

-  $Ar_1$  et  $Ar_2$  identiques ou différents représentent

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe  $N(R_a)(R_b)$  dans lequel  $R_a$  et  $R_b$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou

20

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine

25

ou un de ses sels à l'exclusion du trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-  
[(4'-amino-6'-quinaldinyl) amino]-triazine et du trichlorhydrate de 2-amino-bis-  
4,6-(p-amidinoanilino)-triazine.

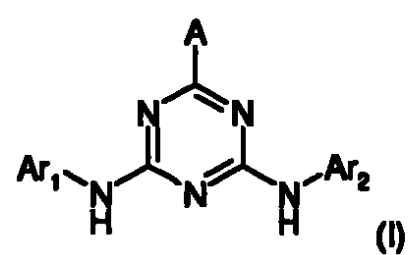
En effet le premier de ces deux composés est décrit dans une  
5 publication parue sous la référence Indian Journal of Animal Sciences 43(4),  
pages 226-29 comme agent antitrypanosome pour l'animal et en aucun cas  
comme agent antitélomérase et le second est aussi décrit comme agent  
antitrypanosome dans J. Chem. Soc., 1960, 4525

Les composés de formule (I) qui sont préférés sont ceux pour  
10 lesquels Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les motifs suivants :  
4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl ou quinolynium  
dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe  
méthyle.

Les composés de formule générale (I) qui sont préférés sont ceux  
15 pour lesquels A représente un groupe amino ou diméthylamino ou plus  
préférentiellement méthylthio.

Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des  
composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

Les procédés de préparation des composés de formule (I)



20

sont décrits ci-après.

### Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des des composés de  
formule générale (I) dans lesquels Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques et définis tels  
25 que précédemment et R représente un atome d'halogène tel que chlore ou  
fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles  
droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou  
alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4

atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :

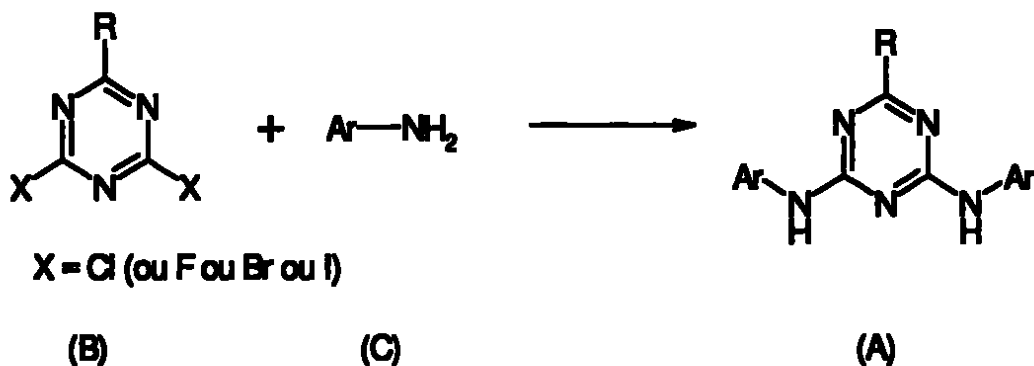


Schéma 1

Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogéno-s-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine aromatique ou hétéroaromatique  $\text{ArNH}_2$  de formule générale (C).

On opère généralement en condensant une mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, avec 2 moles d'amine aromatique ou hétéroaromatique. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. On opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée.

Les dihalogéno ou trihalogéno-s-triazines de formule générale (B) sont soit commerciales soit connues, et peuvent être obtenues dans les conditions décrites dans la littérature.

Les amines aromatiques ou hétéroaromatiques de formule générale (C) sont soit connues, soit peuvent être préparées aisément par les méthodes connues de synthèse d'amines aromatiques ou hétéroaromatiques.

Dans le cas où  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont différents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines  $Ar_1$ , puis  $Ar_2$ , de formule générale (C) selon le schéma 2 :

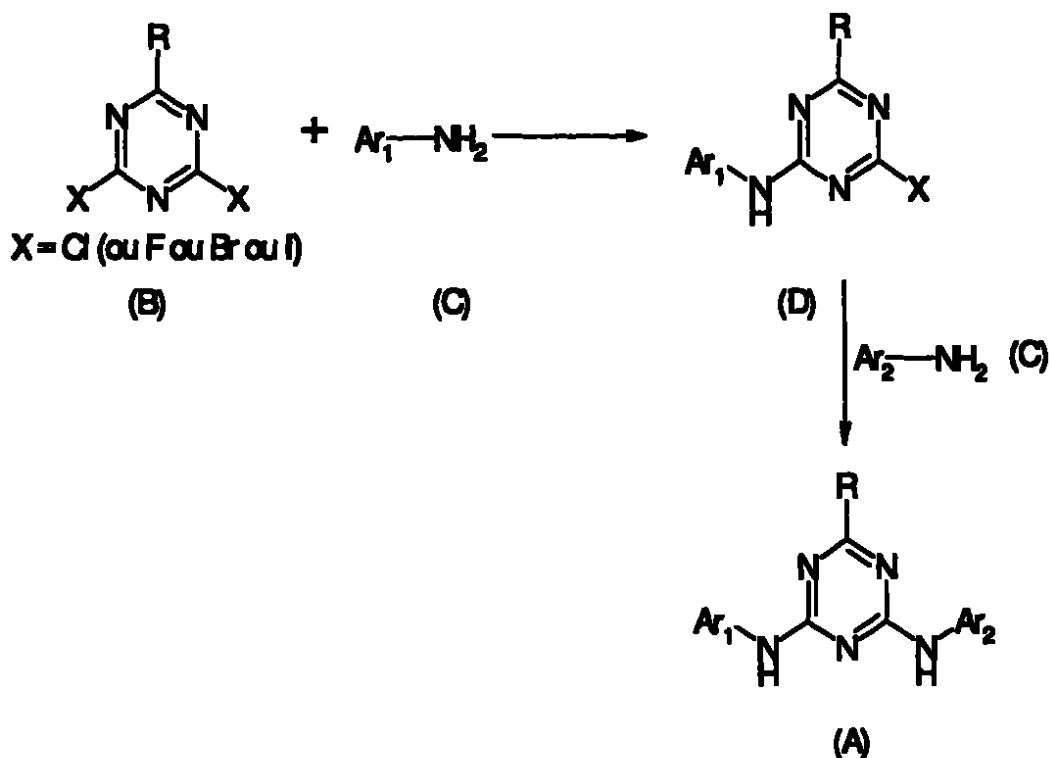


Schéma 2

Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine  $Ar_1$ . On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le

dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine

5  $Ar_2$  au produit de formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et le reflux.

Avantageusement, on peut opérer dans les conditions décrites dans J. Fluor. Chem., 1988, 39(1), 117-123.

### Méthode générale 2

10 Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels Ar sont définis tels que précédemment et R représente un groupe  $NR_1R_2$  ou  $OR_1$  ou  $SR_1$  peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un atome d'halogène, généralement un atome de

15 atome d'halogène selon le schéma 3 :

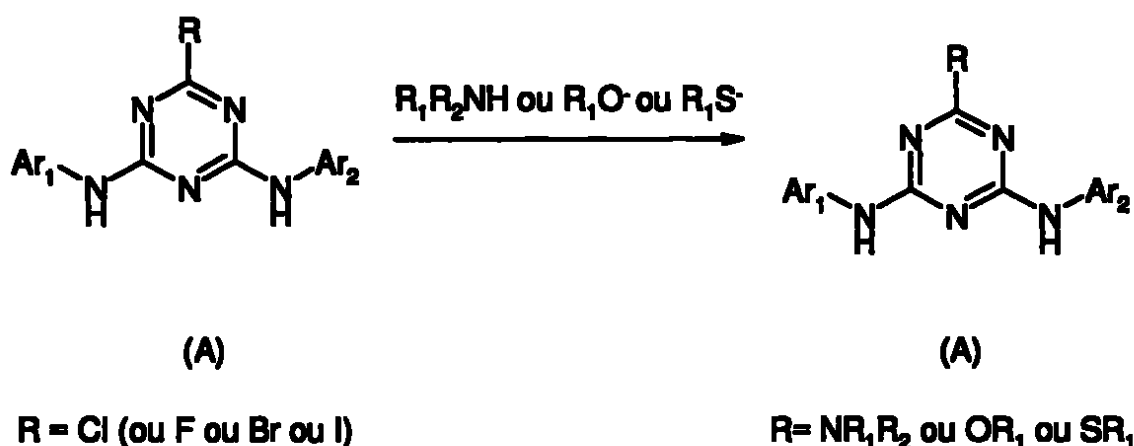


Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine  $R_1R_2\text{NH}$  ou

20 d'alcoolate  $R_1\text{O}^-$  ou de thioalcoolate  $R_1\text{S}^-$ . La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un

25 éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique

polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe  $R_1R_2NH$ , on opère de préférence à une température comprise entre  $20^\circ C$  et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe  $R_1O^-$  ou  $R_1S^-$  on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre  $50^\circ$  et le reflux.

### Méthode générale 3

Selon un troisième procédé de préparation les composés pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, droit ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent également être préparés par condensation d'un bisguanide de formule générale (E), dans lequel  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques ou différents, avec un dérivé d'acide, préférentiellement un chlorure d'acide ou un ester de méthyle de formule générale (F) selon le schéma 4 :

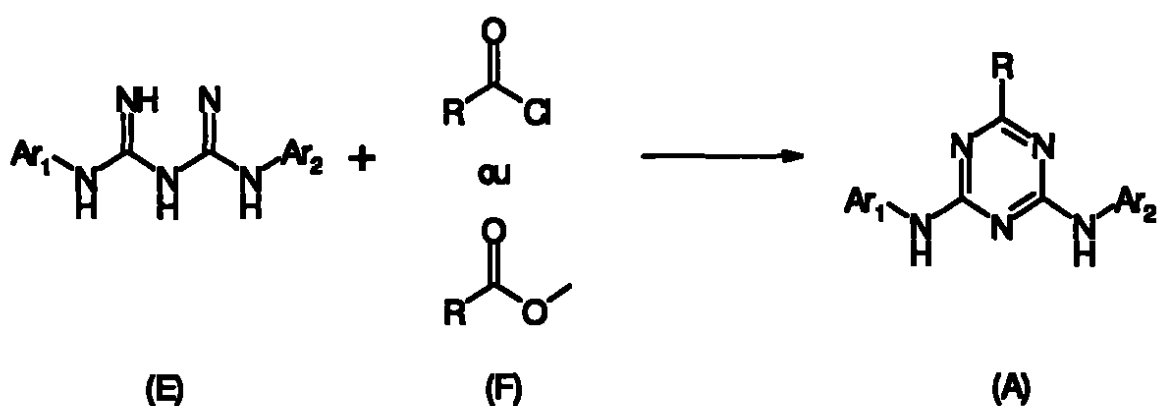


Schéma 4

La condensation entre le bisguanide de formule générale (E) et le dérivé d'acide de formule générale (F) est effectuée généralement dans un

alcool comme le méthanol ou l'éthanol. On préfère opérer à une température comprise entre 0°C et la température de reflux.

Les bisguanides de formule générale (E) symétriques ou dissymétriques peuvent être obtenus en opérant dans les conditions décrites dans la littérature et en particulier selon le brevet J.P. 94-4993.

#### Méthode générale 4

Les produits de formule générale (A), dans lesquels Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, définis comme précédemment et représentés par Ar, et où R représente un groupe alkyle, droit ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent également être préparés par condensation d'une cyanoguanidine de formule générale (G), dans laquelle Ar est défini comme précédemment, avec un nitrile de formule générale (H) selon le schéma 4 :

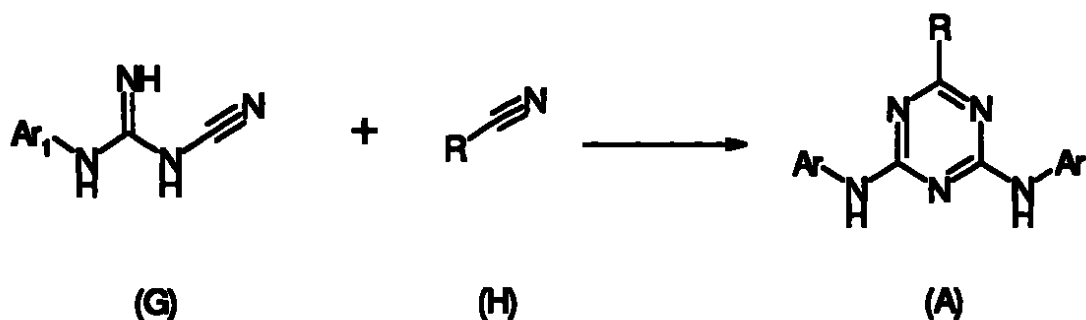


Schéma 5

La condensation de la cyanoguanidine de formule générale (G) avec le nitrile de formule générale (H) est notamment effectuée en opérant au reflux d'un solvant polaire à haut point d'ébullition tel que le 2-méthoxyéthanol ou le 1,2-diméthoxyéthane.

Les cyanoguanidines de formule générale (G) peuvent être préparées dans les conditions décrites dans la littérature.

Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de bibliothèques, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1, 2, 3, 4 ou 5 en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que ladite

réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotépa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine

- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine

- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,

- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
  - les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
  - les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
  - les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
  - les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
  - les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
  - le methotrexate et l'acide folinique
  - les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques.
- Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.
- L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être déterminée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

### Oligonucléotides

- Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence:

GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

### Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2  $\mu$ M.

### Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

### T<sub>m</sub> en fluorescence :

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2  $\mu$ M dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600  $\mu$ l dans les cuves de fluorescence.

- 5 3  $\mu$ l d' eau (pour le contrôle) ou 3  $\mu$ l du produit à tester (stock à 200  $\mu$ M, concentration finale 1  $\mu$ M) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.
- 10 Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme
- 15 longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm
- 20 est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces conditions, le Tm de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du Tm.
- 25 Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

L'activité biologique antitélomérase est déterminée par le protocole expérimental suivant :

#### Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

- 30 La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200  $\mu$ g/ml, gentamycine 50  $\mu$ g/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

84  
30

Une aliquote de 10<sup>6</sup> cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoethanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

10 L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS (5'-AATCGTTTCGAGCAGAGTT-3'), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µg/ml). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext (5'-GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA-3').

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

|    |                                 |               |
|----|---------------------------------|---------------|
|    | Tris HCl pH 8,3                 | 20 mM         |
|    | MgCl <sub>2</sub>               | 1,5 mM        |
| 20 | Tween 20                        | 0,005 % (P/V) |
|    | EGTA                            | 1 mM          |
|    | dATP                            | 50 µM         |
|    | dGTP                            | 50 µM         |
|    | dCTP                            | 50 µM         |
| 25 | dTTP                            | 50 µM         |
|    | Oligonucléotide TS              | 2 µg/ml       |
|    | Oligonucléotide CXext           | 2 µg/ml       |
|    | Sérum Albumine bovine           | 0,1 mg/ml     |
|    | Taq DNA polymérase              | 1 U/ml        |
| 30 | alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmmole) | 0.5 µl        |

Extrait télomérase                      200 ng sous un volume de 10 µl  
Produit à tester ou solvant            sous un volume de 5 µl  
Eau bi-distillée QS.....50 µl

5 Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec (Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 1 mg/ml dans de l'eau distillée.

Les échantillons réactionnels sont assemblés dans des tubes à PCR de 0.2 ml et une goutte d'huile de paraffine est déposée sur chacune des réactions de l'expérience avant la fermeture des tubes.

10 Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de type Cetus 4800 selon les conditions de températures suivantes :

15 minutes à 30°C,

1 minute à 90°C,

suivis de 30 cycles de,

15 30 secondes à 94°C,

30 secondes à 50°C,

et 1 minute 30 secondes à 72°C,

suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

20 Pour chacun des échantillons, une aliquote de 10 µl est pipetée sous la couche d'huile et mélangée avec 5 µl d'un tampon de dépôt contenant :

TBE                                              3X

glycérol                                        32 % (P/V)

Bleu de bromophénol                      0.03 %

Xylène cyanol                                0.03 %

25 Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 1 heure sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Les gels d'acrylamides sont ensuite séchés sur une feuille de papier whatmann 3MM à 80°C pendant 1 heure.

L'analyse et la quantification des produits de la réaction sont effectuées à l'aide d'un appareil Instantimager (Pacard).

- 5 Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction et calculés à partir du contrôle enzymatique non traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

10 
$$\left( \frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle enzymatique} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100.$$

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la réaction télomérase (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

- 15 On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 % de la réaction télomérase est notamment inférieure à 5 µM.

L'activité biologique cytotoxique sur des lignées de tumeur humaines est déterminée selon le protocole expérimental suivant :

- 20 Les lignées de cellules humaines KB et A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum foetal de veau inactivé par la chaleur.
- 25 Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbecco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum foetal de veau inactivé par la chaleur.

- 30 Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sontensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de  $4 \times 10^4$  cellules/ml pour A549 et de  $1,5 \times 10^4$  cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations

variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01 µg/ml, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium.

- 5 L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

(Valeur Composé - valeur blanc/ Valeur contrôle cellules -valeur blanc) x 100.

- 15 La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif comme agent cytotoxique si la concentration inhibitrice de 50 % de la croissance des cellules tumorales testées est notamment inférieure à 10 µM.

Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention.

### Exemple 1

- 25 Préparation du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine

30 Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 41,6 g (0,16 mol) de chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diaminoquinaldinium, qui peut-être obtenu selon J. Chem. Soc., 1953, 50. On obtient une solution limpide jaune foncée où l'on coule 800 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité. On porte à 45°C pour dissoudre, puis on ajoute 13,2 g (0,08 mol) de 2-amino-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparé selon J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662. Après

quelques minutes, un précipité jaune apparaît, et on chauffe à reflux 1 heure. On refroidit et on laisse une nuit en glacière. Le précipité obtenu est filtré et lavé par quatre fois 100 cm<sup>3</sup> de d'éthanol aqueux à 80 % puis séché à 45°C. On obtient ainsi 47 g (100 %) de monochlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine.

#### Libération et purification de la forme base

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on ajoute 1,2 dm<sup>3</sup> d'eau distillée puis 47 g du monochlorhydrate obtenu ci-dessus, on porte à 55°C et on coule 30 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré (d=0,925), puis on chauffe à 85°C pour favoriser la solubilisation. Un insoluble est filtré à chaud sur 40 g de Supercel et lavé par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante. Après concentration du filtrat au demi, et nouvelle filtration sur 10 g de supercel, on ajoute 1,2 dm<sup>3</sup> d'éthanol et on agite 5 minutes, puis laisse au repos une nuit en glacière. Au matin, on filtre, on lave par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 66 % et par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on sèche sous vide à 45°C, et l'on obtient 34,2 g (79 %) de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine brut. Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 600 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et les 34,2 g de base brute, sous agitation on porte à 50°C jusqu'à dissolution presque totale, et on filtre l'insoluble. Le filtrat résultant est chargé dans un tricol de 3 dm<sup>3</sup>, sous agitation on coule rapidement 1,4 dm<sup>3</sup> d'éthanol. Le précipité blanchâtre gélatineux obtenu est filtré, lavé par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché sous vide à 45°C, et l'on obtient 30,7 g (71 %) de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine, sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 334°C.
- spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, d en ppm) : 2,72 (s : 6H) ; 4,01 (s : 6H) ; 6,79 (s : 2H) ; 7,09 (mf : 2H) ; 8,11 (d, J = 10 Hz : 2H) ; 8,21 (dd, J = 10 et 2 Hz : 2H) ; de 8,40 à 8,75 (mf étalé : 4H) ; 9,01 (s large : 2H) ; 9,83 (mf : 2H).

#### Exemple 2

Préparation du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 75 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 16,45 g (0,06 mol) de chlorhydrate du chlorure de 1-éthyl-4,6-diamino-quinaldinium, qui peut être obtenu selon le brevet U.S. 2 585 905, puis on coule 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On porte à 55°C, puis on ajoute 4,95 g (0,03 mol) 2-amino-4,6-dichloro-triazine et on chauffe à reflux 2 heures et demie. On refroidit et on laisse une nuit en glacière. Le précipité obtenu est filtré, lavé par 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 % puis séché à 45°C. On obtient ainsi 16,47 g (91 %) de monochlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine.

#### 10 Libération et purification de la forme base

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> contenant 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, sous agitation on charge les 16,47 g de monochlorhydrate obtenu précédemment et on coule 8 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré (d=0,925), on porte à reflux pour favoriser la solubilisation. On filtre à chaud sur Supercel un léger insoluble qu'on lave par deux fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante. Après concentration du filtrat au demi, on ajoute sous agitation 350 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité blanc, laissé une nuit en glacière. Le précipité est filtré, lavé par cinq fois 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 %, séché sous vide à 55°C, et l'on obtient 12,87 g (76 %) du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine, sous forme d'une poudre blanche hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 302°C
- spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, d en ppm) : 1,42 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 2,74 (s : 6H) ; 4,57 (q, J = 7 Hz : 4H) ; 6,80 (s : 2H) ; 7,09 (mf : 2H) ; 8,13 (d, J = 10 Hz : 2H) ; 8,21 (dd, J = 10 et 2 Hz : 2H) ; de 8,40 à 8,75 (mf étalé : 4H) ; 9,01 (s large : 2H) ; 9,83 (mf : 2H).

#### Exemple 3

##### Préparation du dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine

30 Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 13,01 g (0,05 mol) du chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diamino-quinaldinium, qui peut être obtenu selon J. Chem.

Soc., 1953, 50. On obtient une solution jaune où l'on coule 240 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité jaune. Après dissolution par chauffage à 50°C, on ajoute 4,83 g (0,025 mol) de 2-diméthylamino-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3726. Après quelques minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 1 heure et demie. On refroidit 1 heure dans un bain de glace, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par quatre fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séché. On obtient 12,92 g (86 %) de dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinylo)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 345°C
- spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, d en ppm) : 2,72 (s : 6H) ; 3,18 (s : 6H) ; 4,00 (s : 6H) ; 6,75 (s : 2H) ; 8,12 (d, J = 9,5 Hz : 2H) ; 8,22 (mt : 2H) ; de 8,40 à 8,65 (mf étalé : 4H) ; 8,79 (s large : 2H) ; 9,83 (mf : 2H).

#### **Exemple 4**

##### **Préparation du trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine**

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 34 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 126 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, et on charge sous agitation 21,82 g (0,1 mol) de 4,6-diaminoquinaldine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50. A la solution orangée obtenue, on coule 600 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on porte à 65°C, puis on ajoute 10,74 g (0,06 mol) de 2-méthylamino-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparée selon Chem. Berichte, 1899, 32, 700, et on coule 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Un précipité jaune apparaît qui s'épaissit rapidement en chauffant à reflux 2 heures. Après refroidissement une nuit en glacière, le précipité obtenu est filtré, lavé par trois fois 120 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 %, séché et on obtient 27,3 g (81 %) de trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinylo)amino]-triazine, sous forme d'une poudre blanche hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 340°C
- spectre RMN. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, d en ppm) : 2,62 (s large : 6H) ; 2,94 (s large : 3H) ; 6,64 (s large : 2H) ; de 7,60 à 7,80 (mf

étalé : 1H) ; 7,89 (d large, J = 9,5 Hz : 2H) ; 8,10 (d large, J = 9,5 Hz : 2H) ; de 8,35 à 8,65 (mf étalé : 4H) ; de 8,70 à 8,95 (mf étalé : 2H) ; de 9,80 à 10,00 (mf étalé : 2H) ; 13,76 (mf : 2H).

### **Exemple 5**

#### **5            Préparation du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio)amino]-triazine**

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 225 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 41,5 g (0,18 mol) de chlorhydrate de chlorure de 1-méthyl-6-aminoquinoléinium, qui peut être obtenu selon Zh.Org.Khim. ; 10 1993, 29(10), 2018.

On obtient une solution jaune où on coule 900 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité. Après dissolution par chauffage à 50°C, on ajoute 14,8 g (0,09 mol) de 2-amino-4,6-dichloro-triazine, et on chauffe à reflux 1 heure, un précipité jaune apparaît rapidement. On refroidit une nuit 15 dans la glacière, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché et on obtient 36,6 g (79 %) de monochlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio)amino]-triazine.

#### **Libération et purification de la forme base**

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis on charge sous agitation les 36,6 g de monochlorhydrate obtenu 20 précédemment, on porte à 80°C et on coule 10 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré (d=0,925), et on filtre un insoluble sur Supercel. Dans un tricol de 6 dm<sup>3</sup>, contenant 3 dm<sup>3</sup> d'éthanol, on coule sous agitation en 5 minutes le filtrat précédent, un fin précipité jaune vif apparaît, qui est laissé 2 jours en 25 glacière, puis filtré, lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché et on obtient 19,1 g (44 %) de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio) amino]-triazine , sous forme d'une poudre jaune hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 296°C
- 30        - spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, d en ppm) : 4,64 (s : 6H) ; 7,11 (mf : 2H) ; 8,10 (dd, J = 8,5 et 6 Hz : 2H) ; 8,46 (d, J = 10 Hz :

88  
84

2H) ; 8,56 (dd, J = 10 et 2 Hz : 2H) ; 9,17 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 9,30 (mt : 4H) ; 10,26 (mf : 2H).

### **Exemple 6**

#### **5            Préparation du trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4.6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldiny)amino]-triazine**

##### **Etape A : Préparation de la 4-méthylamino-6-amino-quinaldine**

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 240 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et on charge sous agitation 57,4 g (0,25 mol) de 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065. On fait barboter sous agitation de la méthylamine jusqu'à saturation, puis on porte à reflux 2 heures. On refroidit, et fait de nouveau l'opération précédente, on refroidit, et on coule sous agitation la solution obtenue dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, contenant 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 470 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal. On chauffe alors à 100°C pendant 11 heures puis on laisse une nuit en glacière. Le produit cristallisé est filtré, donnant 25 g de chlorhydrate, les liqueurs mères sont concentrées, laissées une nuit en glacière puis filtrées pour donner de nouveau 150 g de chlorhydrate. Les 175 g de chlorhydrate sont repris par 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et dissous par chauffage à 50°C, traités par 1 g de noir et filtrés sur Supercel. On porte le filtrat à 90°C et on alcalinise par addition de 54 cm<sup>3</sup> de soude concentrée. Le précipité obtenu par refroidissement la nuit en glacière est lavé par quatre fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séché et on obtient 33 g (70 %) du 4-méthylamino-6-amino-quinaldine

##### **Etape B**

25            Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 101 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, et on charge 18.9 g (0,101 mol) de 4-méthylamino-6-amino quinaldine, la solution orangée obtenue est portée à 75°C, puis on coule en 2 minutes 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol, et on ajoute d'un coup les 8,59 g (0,048 mol) 2-méthylamino-4,6-dichloro-triazine, préparée selon l'exemple 4. Après 5 minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 2 heures, on laisse refroidir sous agitation 3 heures et abandonner 8 jours en glacière. Le précipité obtenu est filtré, lavé par deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à

80 % et par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché et on obtient 21,7 g (77 %) du trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5                   - point de fusion = 355°C  
                     - spectre RMN. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, d en ppm) : 2,68 (s : 6H) ; 2,93 (s : 3H) ; 3,04 (mf : 6H) ; 6,59 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,70 (mf étalé : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,08 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; de 8,50 à 8,95 (mf étalé : 2H) ; de 8,75 à 8,95 (mf : 2H) ; de 9,70 à 10,10 (mf étalé : 2H) ;  
 10               13,79 (mf : 2H).

### **Exemple 7**

#### **Préparation du chlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio)amino]-triazine**

##### **Etape A : Préparation de la 2-acétamido-9-amino-acridine**

- 15               Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on introduit 72 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et on charge sous agitation 12 g (0,0575 mol) de 2,9-diaminoacridine, préparée selon J. Chem. Soc., 1949, 1148, puis on coule 4,1 cm<sup>3</sup> (0,0575 mol) de chlorure d'acétyle. La température monte à 50°C et la solution se prend en masse. On maintient à 60°C pendant 1 heure, on refroidit et on dilue par  
 20               200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Par filtration, on obtient 15,2 g de chlorhydrate. Dans un ballon de 4 dm<sup>3</sup>, on introduit 2 dm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation les 15,2 g de chlorhydrate. On porte à reflux, on filtre et on alcalinise par l'ammoniaque. La base cristallise, est filtrée et séchée. On obtient 11,2 g (78 %) de 2-acétamido-9-amino-acridine.

- 25               **Etape B : Préparation du sulfate de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium**

- Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 300 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène puis successivement sous agitation 11,2 g (0,0446 mol) de 2-acétamido-9-amino acridine et 11 cm<sup>3</sup> (0,116 mol) de sulfate de diméthyle. On porte ensuite à  
 30               140°C pendant 20 minutes. Après refroidissement, on filtre le précipité obtenu, qui est lavé par 20 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène et six fois 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de

diéthyle, séché à l'air et l'on obtient 14,35 g (85 %) de sulfate de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium.

**Etape C : Préparation du chlorhydrate du chlorure de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium.**

- 5 Dans un ballon de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 600 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 13 g de sulfate de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium (0,0344 mol), on porte à reflux jusqu'à dissolution presque complète et on filtre l'insoluble. Après refroidissement, on coule 900 cm<sup>3</sup> d'une aqueuse à 35 % de chlorure de sodium, on laisse précipiter et on filtre.
- 10 Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) et on charge le composé précédent que l'on porte 5 minutes à reflux, on dilue par 67 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on laisse cristalliser dans la glace. Les cristaux formés sont filtrés, lavés par deux fois 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et par trois fois 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, séchés et on obtient 5,1 g (50 %) de
- 15 chlorhydrate du chlorure de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium.

**Etape D**

- Dans un tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 37 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on charge sous agitation 1 g (0,00338 mol) du chlorhydrate du chlorure de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium, on porte à 80°C et
- 20 on ajoute 0,28 g (0,0017 mol) de 2-amino-4,6-dichloro-triazine. Après 5 minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 2 heures, puis on laisse refroidir, on filtre, on lave par trois fois 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol et par 5 cm<sup>3</sup> d'éther, on sèche sous vide et on obtient 0,8 g (73 %) du chlorhydrate de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio)amino]-triazine , sous
- 25 forme d'une poudre ocre jaune hygroscopique dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 310°C

**Exemple 8**

- Préparation du trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl) amino]-triazine (la base correspondante est aussi appelée SURFENE C)
- 30

Dans un tricol de 10 dm<sup>3</sup>, on introduit 5,25 dm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 368,4 g (2,127 mol) de 4,6-diaminoquinaldine, préparée selon l'exemple 4, puis on ajoute 117 g (0,709 mol) 2-amino-4,6-dichloro-triazine, préparée selon l'exemple 1. Un précipité jaune se forme  
5 immédiatement, on porte à reflux 2 heures. Après refroidissement et acidification à pH=3,4 par addition de 1,3 dm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, on porte à reflux 15 minutes, on ajoute 20 g de noir et on maintient le reflux 10 minutes, puis on filtre. Dans un tricol de 10 dm<sup>3</sup>, on introduit la solution précédente que l'on porte à 80°C, puis on coule en 30 minutes 852 cm<sup>3</sup>  
10 d'acide chlorhydrique (d=1,19). En fin de coulée, un précipité jaune pâle apparaît, qui, après refroidissement au bain de glace, est filtré, lavé par quatre fois 250 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique, composée de 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (d=1,19) et de 2 dm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis séché sous vide à 60°C et on obtient 385,4 g (99 %) trichlorhydrate. Dans un tricol  
15 de 4 dm<sup>3</sup>, on introduit 1,9 dm<sup>3</sup> d'éthanol et on charge 385,4 g précédents sous agitation 5 heures à température ambiante à l'abri de la lumière, on filtre puis on lave par deux fois 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol et sèche; et on obtient 346 g (89 %) du trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique  
20 dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 345°C

### Exemple 9

#### Trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazine

Ce produit peut être obtenu selon J. Chem. Soc., 1960, 4525 sous  
25 forme d'une poudre crème hygroscopique.

### Exemple 10

#### Préparation du dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldino)amino]-triazine

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on  
30 charge sous agitation 13,01 g (0,05 mol) du chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diaminoquinaldinium, qui peut être obtenu selon J. Chem. Soc., 1953, 50. On obtient une solution jaune où l'on coule 240 cm<sup>3</sup>

d'éthanol, provoquant un abondant précipité jaune. Après dissolution par chauffage à 50°C, on ajoute 4,90 g (0,025 mol) de 2-méthylthio-4,6-dichlorotriazine, qui peut être préparée selon Ang. Chem. Int Ed. , 1966, 5, 960. Après quelques minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux une heure et demie. On refroidit une nuit à la glacière, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par quatre fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séché. On obtient 10,70 g (75 %) de dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - point de fusion = 320°C

### **Exemple 11**

#### **Préparation du dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine**

##### **Etape A : Préparation de la 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine**

15 On opère comme à l'étape A de l'exemple 6, mais à partir de 57,4 g (0,25 mol) de 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine, préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065, et de 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 40 % de diméthylamine dans 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique chauffés à 100°C pendant 2 heures dans un autoclave de 1 dm<sup>3</sup>. On obtient alors, après purification

20 acide-base en opérant comme à l'étape A de l'exemple 6, 38,71g (77 %) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine.

##### **Etape B**

Dans un tricol de 25 cm<sup>3</sup>, on dissout 402 mg (2 mmoles) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine dans 7 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, puis on

25 ajoute en 2 minutes 184 mg (1 mmole) de chlorure de cyanuryle puis on chauffe à 90°C pendant 3 heures. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, lavés par 2,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et séchés sous vide à 100°C. On obtient ainsi 588 mg (94 %) de dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme

30 de cristaux jaune-pâles dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 350°C

- analyse élémentaire : % C = 51,75 (calc = 52,06) ; % H = 5,67 (calc = 5,50) ; % N = 19,98 (calc = 20,23) \_

### **Exemple 12**

#### **Préparation de l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine**

##### **Etape A : Préparation de la 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine**

On opère comme à l'étape A de l'exemple 6, mais à partir de 57,4 g (0,25 mol) de 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine, préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065, et de 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 40 % de diméthylamine dans 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique chauffés à 100°C pendant 2 heures dans un autoclave de 1 dm<sup>3</sup>. On obtient alors, après purification acide-base en opérant comme à l'étape A de l'exemple 6, 38,71 g (77 %) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine.

##### **Etape B**

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on introduit 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux à 90 % et on charge sous agitation 4,02 g (0,02 mol) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine et 1,96 g (0,01 mol) de 2-méthylthio-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparée selon Ang. Chem. Int Ed., 1966, 5, 960. Après quelques minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 1 heure et demie. On refroidit une nuit à la glacière, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par quatre fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séché. On obtient 5,26 g (88 %) de chlorhydrate brut.

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on ajoute 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux à 90 %, puis on charge sous agitation les 5,26 g de chlorhydrate obtenu précédemment, on porte à 80°C et on coule 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré (d = 0,925), et on laisse cristalliser 2 jours à la glacière. On filtre, on lave par deux fois 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux à 90 %, on sèche et l'on obtient 3,20 g (59,5 %) d'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 280-3°C

CH  
37

- analyse élémentaire : % C = 62,06 (calc = 62,48) ; % H = 5,81 (calc = 62,48) ; % N = 23,80 (calc = 23,42).

### Exemple 13

5 Préparation du dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldinyl)urée (la base correspondante, aussi appelée SURFENE peut être préparée selon Ang. Chem 1939, 891)

10 Dans un tricol de 500 cm<sup>3</sup>, on introduit 400 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 30 g (0,2 mol) de 4,6-diaminoquinaldine, qui peut être préparée selon J. Chem. Soc., 1953, 50, puis on ajoute 8,4 g (0,06 mol) d'acétate de sodium trihydrate et on chauffe à 95-96°C. On fait alors passer un courant de phosgène jusqu'à saturation (5 à 10 minutes), puis on maintient à 95-96°C pendant 1 heure. Après refroidissement et acidification par addition de 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6 N, le précipité formé est essoré, lavé par 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N et séché sous vide à 60°C, 15 on obtient ainsi 30 g de chlorhydrate brut, qui est recristallisé dans 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré en présence de noir. Après refoldissement, les cristaux formés sont essorés, lavés à l'acide chlorhydrique N, puis à l'acétone et séché sous vide à 40°C. On obtient ainsi 27 g (60,5 %) du dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldinyl)urée, sous 20 forme d'une poudre crème hygroscopique dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 329-40°C

### Exemple 14

25 Préparation du diiodure de N<sup>1</sup>.N<sup>6</sup>-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio)pentane-1.5-diamine

30 On dissout, par chauffage vers 50°C, 3 g (7 mmoles) de N<sup>1</sup>.N<sup>6</sup>-bis(7-chloroquinoléin-4-yl)pentane-1,5-diamine, qui peut être préparée selon J. Med. Chem. 1992, 35, 2129, dans 60 cm<sup>3</sup> de butan-2-one. On ajoute 3 g (21 mmoles) d'iodure de méthyle et on porte au reflux pendant 5 heures. Les cristaux formés sont essorés, lavés à la butan-2-one puis à l'oxyde de diéthyle et séchés sous vide. On obtient ainsi 3 g (60 %) de diiodure de N<sup>1</sup>.N<sup>6</sup>-

bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio)pentane-1,5-diamine, sous forme de cristaux blancs dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 277-78°C.

### **Exemple 15**

#### **5      Préparation du trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine**

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on porte à reflux 1,73 g (10 mmoles) de 4,6-diamino-1-méthyl-quinoléine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50, et 0,74 g de 2,4-dichloropyrimidine dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'eau pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est concentré de moitié, puis  
10 laissé à cristalliser à la glacière pendant une nuit. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éthanol puis à l'oxyde de diéthyle et séché sous vide. Le précipité obtenu est agité 6 heures dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,2 N, puis essoré, lavé à l'eau et séché sous vide à 80°C. On obtient ainsi 0,98 g  
15 (46,5 %) de trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 310-20°C

- analyse élémentaire : % C = 47,37 (calc = 47,46) ; % H = 5,51  
20 (calc = 5,67) ; % N = 18,41 (calc = 18,45) ; % Cl = 15,84 (calc = 15,76)

### **Exemple 16**

#### **Préparation du trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide**

Dans un tricol de 25 cm<sup>3</sup>, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, 3 cm<sup>3</sup> d'acide  
25 chlorhydrique 5N, 1,3 g (7,5 mmoles) de 4,6-diamino-quinaldine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50, et 0,34 g (3,75 mmoles) de dicyanamide de sodium et on porte à 50-55°C pendant une nuit. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau glacée et séché sous vide à 70°C. On obtient ainsi 0,47 g (22,5 %) de trichlorhydrate  
30 dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide, sous forme de cristaux jaunes dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 262-66°C
- analyse élémentaire : % C = 47,85 (calc = 47,56) ; % H = 5,67 (calc = 5,38) ; % N = 22,96 (calc = 22,69) ; % Cl = 18,79 (calc = 19,14).

### **Exemple 17**

- 5 Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

| EXEMPLE | FLUORESCENCE<br>T <sub>m</sub> (°C) | TRAP<br>IC <sub>50</sub> (μM) | Cytotox. A549<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| 1       | -                                   | 0,25                          | 0,59/1,9*                              |
| 2       | 48°                                 | 0,056                         | 4,7                                    |
| 3       | 52°                                 | 0,22                          | -                                      |
| 4       | 48°                                 | 0,51                          | 3,1                                    |
| 5       | 57°                                 | 0,13                          | 0,56/1,8*                              |
| 6       | 44°                                 | 0,3                           | 1,9                                    |
| 7       | 55°                                 | 0,89                          | 4,9                                    |
| 8       | -                                   | 0,051                         | 9,1                                    |
| 9       | -                                   | 0,74                          | 0,53                                   |
| 10      | -                                   | 0,24                          | 3,6                                    |
| 11      | 57°                                 | 3                             | 5,14                                   |
| 12      | 70°                                 | 0,041                         | 0,44/1,1*                              |
| 13      | -                                   | 0,72                          | -                                      |
| 14      | -                                   | 1,4/4,9*                      | 6,5                                    |
| 15      | 53°                                 | 0,49                          | 8,7                                    |
| 16      | 52°                                 | 2/4,5*                        | 5,8                                    |

\* : résultats de deux expériences indépendantes

## REVENDICATIONS

**1 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :**

**cycle aromatique azoté - NH - répartiteur - NH - cycle aromatique azoté**

**5            dans laquelle**

**• les cycles aromatiques azotés, identiques ou différents représentent :**

**10            ♦ une quinoléine substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne courte en C1-C4 et/ou**

**♦ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou**

**♦ une benzamidine**

**15            • le répartiteur représente :**

**♦ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone**  
**20            ou un atome d'halogène ou**

**♦ un groupe carbonyle ou**

**♦ un groupe C(=NH)-NH-C(=NH) ou**

**♦ un groupe alkylédiyle contenant 3 à 7 atomes de carbone**  
**ou**

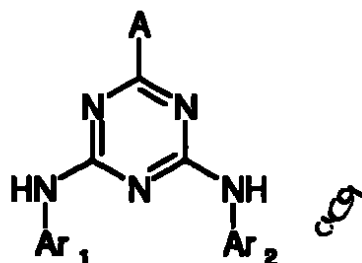
**25            ♦ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine**

**ou un de ses sels.**

**2 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes triazine ou diazine.**

3 - Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines.

4 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



5

dans laquelle :

- A représente

10

- un groupe amino de formule NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

- un groupe OR<sub>1</sub> ou SR<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> a la même signification que précédemment ou

- un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou ou un groupe trifluorométhyle ou

15

- un atome d'hydrogène ou

- un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

20

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) dans lequel R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

25

- une benzamidine

ou un de ses sels.

5 - Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce que  $Ar_1$  et  $Ar_2$  représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

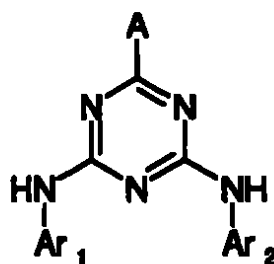
5 6 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que les groupes  $R_1$  et  $R_2$  représentent le radical thiométhyl, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

10 7 - Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que A représente un groupe méthylthio.

8 - Composés de la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

15 10 - Composés nouveaux répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

- A représente

20 • un groupe amino de formule  $NR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

• un groupe  $OR_1$  ou  $SR_1$  dans lequel  $R_1$  a la même signification que précédemment ou

25 • un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou

- un atome d'hydrogène ou
  - un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent
- 5                   • un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou
- 10                   • une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine
- ou un de ses sels à l'exclusion du dichlorhydrate de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldiny)amino]-triazine et de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazine.
- 15
- 11 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.
- 20                   12 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce que R1 et R2 représentent l'hydrogène.
- 13 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce que A représente un groupe méthylthio.
- 14 - Composés selon la revendication 10 choisis parmi :
- 25                   - le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldino) amino]-triazine
- le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldino) amino]-triazine

- le dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- 5        - le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinyl)amino]-triazine
- le trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le chlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinyl)amino]-triazine
- 10       - le dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- 15       - l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine
- le dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldinyl)urée
- le diiodure de N',N'-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinyl)pentane-1,5-diamine
- 20       - le trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine
- le trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide
- 15 - Utilisation des composés de la revendication 10 comme produit pharmaceutique à usage humain.
- 25       16 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 et d'un autre composé anticancéreux.

- 17 - Associations selon la revendication 16 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines,**
- 5 les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques.**
- 10 18 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 et de radiations.**
- 19 - Associations selon l'une quelconque des revendications 16 à 18 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.**

**ORIGINAL**

92

**TRADUCCION** de la carátula y reivindicaciones anexas a la solicitud de patente francesa No. 9915031 del 29 de noviembre de 1999, para el invento denominado: **DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA.**

**REPUBLICA FRANCESA**

**INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

**PATENTE DE INVENCION**

**CERTIFICADOS DE UTILIDAD - CERTIFICADOS DE ADICION**

**COPIA OFICIAL**

El Director general del Instituto de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada de una solicitud de título de Propiedad Industrial depositado en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

Dado en París, el 22 de Noviembre de 2000.

El Director del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División. Firma Ilegible de Martine PLANCHE

**Instituto Nacional de la Propiedad Industrial**

**Establecimiento Público Nacional**

**creado por la Ley No. 41-444 del 19 de abril de 1951**

**Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 París Cedex 08**

**TEL: (1) 53 04 53 04- FAX: (1) 42 93 59 30**

## REIVINDICACIONES

1 - Compuesto que fijan la estructura G-cuádruplex de los telómeros que se caracterizan en que responden a la siguiente fórmula general:

ciclo aromático nitrogenado - NH - reparador - NH - ciclo aromático nitrogenado en la cual

- Los ciclos aromáticos nitrogenados idénticos o diferentes representan:

- ◊ Una quinoleína sustituida por al menos un grupo N(Ra) (Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo con cadena corta en C1-C4 y/o

- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o

- ◊ Una benzamidina

- El repartidor representa:

- ◊ Un grupo triazina eventualmente sustituido por un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical tio, oxi o amino ellos mismos eventualmente sustituidos por una o varias cadenas alquilo de cadena

corta con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno o

◊ Un grupo carbonilo o

◊ Un grupo  $C(=NH)-NH-C(=NH)$  o

◊ Un grupo alquilediilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono o

◊ Un grupo diazina eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triazina

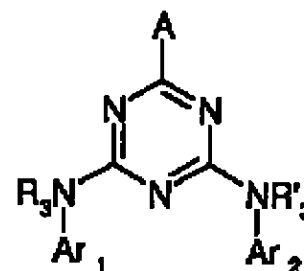
o una de sus sales.

2 - Compuestos según la reivindicación 1 que se caracterizan en que el repartidor se elige entre los grupos triazina o diazina.

3 - Compuestos según la reivindicación 2 que se caracterizan en que los grupos diazinas son pirimidinas.

4 - Compuestos según la reivindicación 1 que se caracterizan en que responden a la fórmula (I) a continuación:

94



En la cual:

- A representa

- Un grupo amino de fórmula  $NR_1R_2$  en el cual  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
- Un grupo  $OR_1$  o  $SR_1$  en el cual  $R_1$  tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

- Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan

- Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o
- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina

o una de sus sales.

5 - Compuestos según la reivindicación 3 que se caracterizan en que Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> representan un grupo elegido entre los siguientes grupos: 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

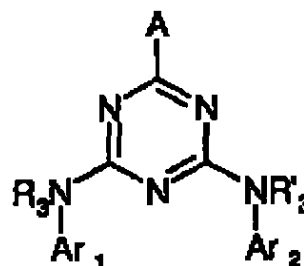
6 - Compuestos según la reivindicación 1 que se caracteriza en que los grupos R1 y R2 representan el radical tiometilo, amino, alquilamino o dialquilamino radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono.

7 - Compuestos según la reivindicación 2 que se caracterizan en que A representa un grupo metiltio.

8 - Compuestos de la reivindicación 1 que se caracterizan en que tienen una actividad inhibidora de las telomerasas.

9 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se caracterizan en que tienen una actividad anticancerosa.

10 - Nuevos compuestos que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual

- A representa

- Un grupo amino de fórmula  $NR_1R_2$  en el cual  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
- Un grupo  $OR_1$  o  $SR_1$  en el cual  $R_1$  tiene el mismo significado que anteriormente o

- 101  
98
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
  - Un átomo de hidrógeno o
  - Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo
  - Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o
  - Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
  - Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina

11 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son idénticos, Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> representan un grupo elegido entre los grupos 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino-quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

102  
99

12 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que R1 y R2 representan el hidrógeno.

13 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que A representa un grupo metiltio.

14 - Compuestos según la reivindicación 10 escogidos entre

- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-dimetilamino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de dicloruro de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-metilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

103  
100

- El clorhidrato de dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-metil-2'-acridinio)amino]-triazina

- El dicloruro de 2-metiltio-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina

- El diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

- El hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

- El diclorhidrato de N,N'-(4-amino-6-quinaldinil)urea

- El dioduro de N<sup>1</sup>,N<sup>5</sup>- bis(7-cloro-1-metil-4-quinoleinio)pentano-1,5-diamina

- El triclorhidrato pentahidrato de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]pirimidina

- El triclorhidrato dihidrato de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinil)biguanida

15 - Utilización de los compuestos de la reivindicación 10 como producto farmacéutico para uso humano.

104  
201

16 - Asociaciones terapéuticas constituidas por un compuesto según la reivindicación 1 y por otro compuesto anticanceroso.

17 - Asociaciones según la reivindicación 18 que se caracterizan en que el compuesto anticanceroso se elige entre los agentes alquilantes, los derivados del platino, los agentes antibióticos, los agentes antimicrotúbulos, las antraciclinas, las topoisomerasas de los grupos I y II, las fluoropirimidinas, los análogos de citidina, los análogos de adenosina, las enzimas y compuestos varios tales y como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido transretinóico, la suramina, el irinotecano, el topotecano, la dexrazoxana, la amifostina, el herceptino así como las hormonas estrogénicas, androgénicas.

18 - Asociación terapéutica constituida por un compuesto según la reivindicación 1 y por radiaciones.

19 - Asociaciones según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 que se caracterizan en que cada uno de los compuestos o tratamientos se administra de manera simultánea, separada o secuencial.

ID-3  
COLO 12457-801-001-7



CONSEIL DE COLUMBIA

30 NOV. 2000

N° 11578

Le Consul Général de Colombie, Carlos Rojas

Richard REQUENA

## BREVET D'INVENTION

Le sieur...  
 qui a autorisé le présent document, effectue légalement  
 en la forme ci-dessus, les fonctions de Delegado del  
 Ministerio de Relaciones Exteriores y que la firma y sello que  
 en el documento, aparecen como suyos son los que con  
 legitimidad en sus actos oficiales.

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

El Consul no assume responsabilidad por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

VALOR US \$ 22



COPIE OFFICIELLE

*Alejandro Borda Rojas*  
 ALEJANDRO BORDA ROJAS  
 Consul General de Colombia

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété  
 industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie  
 certifiée conforme d'une demande de titre de propriété  
 industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 NOV. 2000

Le Ministre des Affaires Étrangères  
 certifie que le présent acte public  
 est établi dans les formes prévues  
 par la loi française.  
 Pour le Ministre et par délégation.



Richard REQUENA

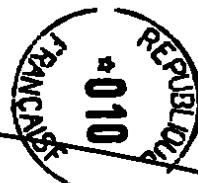
Pour le Directeur général de l'Institut  
 national de la propriété industrielle  
 Le Chef du Département des brevets

*Martine Planché*

Martine PLANCHE

INSTITUT  
 NATIONAL DE  
 LA PROPRIÉTÉ  
 INDUSTRIELLE

SIEGE  
 26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
 75006 PARIS cedex 06  
 Téléphone : 01 53 04 53 04  
 Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>



7/11 = 105  
 102

0 1 8 3 0 3

5-11-11-11-11



25 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

106  
103  
certificat  
N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 W / 200209

|                                                                                                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>REMBE DES PIÈCES</b><br><b>DATE</b> 11 AOUT 2000<br><b>LIEU</b> 75 INPI PARIS                                                                 |                      | <b>1</b> <b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br><b>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b><br><br>AVENTIS PHARMA S.A.<br>Direction Brevets<br>20 avenue Raymond Aron<br>92165 ANTONY CEDEX                                                                                   |        |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0010561<br><b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b><br><b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 11 AOUT 2000              |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> ST 99049A                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> <b>N° attribué par l'INPI à la télécopie</b>                               |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| <b>2</b> <b>NATURE DE LA DEMANDE</b>                                                                                                             |                      | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |        |
| Demande de brevet                                                                                                                                |                      | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
| Demande de certificat d'utilité                                                                                                                  |                      | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |
| Demande divisionnaire                                                                                                                            |                      | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |
| Demande de brevet initiale                                                                                                                       |                      | N° _____ Date ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| ou demande de certificat d'utilité initiale                                                                                                      |                      | N° _____ Date ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>                                                                |                      | <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                               |        |
| <b>3</b> <b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br><br>DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| <b>4</b> <b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>                            |                      | Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br><input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b> |        |
| <b>5</b> <b>DEMANDEUR</b>                                                                                                                        |                      | <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b>                                                                                                                                                                                          |        |
| Nom ou dénomination sociale                                                                                                                      |                      | AVENTIS PHARMA S.A.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
| Prénoms                                                                                                                                          |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| Forme juridique                                                                                                                                  |                      | Société anonyme                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| N° SIREN                                                                                                                                         |                      | 3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| Code APE-NAF                                                                                                                                     |                      | . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |
| Adresse                                                                                                                                          | Rue                  | 20 avenue Raymond Aron                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |
|                                                                                                                                                  | Code postal et ville | 92160                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ANTONY |
| Pays                                                                                                                                             |                      | FRANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |
| Nationalité                                                                                                                                      |                      | Française                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |
| N° de téléphone (facultatif)                                                                                                                     |                      | 01 55 71 71 71                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| N° de télécopie (facultatif)                                                                                                                     |                      | 01 47 02 50 14                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Adresse électronique (facultatif)                                                                                                                |                      | www.aventis.com                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |



BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

|                                                                                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| REMARQUE: Les pièces<br>DATE <b>11 AOUT 2000</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0010561</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI |                      | Réservé à l'INPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               |
| Vos références pour ce dossier :<br>(facultatif)                                                                                                    |                      | ST 99049A                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                               |
| <b>1</b> MANDATAIRE                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
| Nom                                                                                                                                                 |                      | LE PENNEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                               |
| Prénom                                                                                                                                              |                      | Magali                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                               |
| Cabinet ou Société                                                                                                                                  |                      | AVENTIS PHARMA S.A.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                               |
| N° de pouvoir permanent et/ou<br>de lien contractuel                                                                                                |                      | PG 8850                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                               |
| Adresse                                                                                                                                             | Rue                  | 20 avenue Raymond Aron                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                               |
|                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 92165                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ANTONY CEDEX                                  |
| N° de téléphone (facultatif)                                                                                                                        |                      | 01 55 71 71 57                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                               |
| N° de télécopie (facultatif)                                                                                                                        |                      | 01 55 71 72 91                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                               |
| Adresse électronique (facultatif)                                                                                                                   |                      | magali.le-pennec@aventis.com                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| <b>2</b> INVENTEUR (S)                                                                                                                              |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
| Les inventeurs sont les demandeurs                                                                                                                  |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée                                                                                                                                                                                     |                                               |
| <b>3</b> RAPPORT DE RECHERCHE                                                                                                                       |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
| Établissement immédiat<br>ou établissement différé                                                                                                  |                      | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
| Paiement échelonné de la redevance                                                                                                                  |                      | Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non                                                                                                                                                                       |                                               |
| <b>4</b> RÉDUCTION DU TAUX<br>DES REDEVANCES                                                                                                        |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): |                                               |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Sûtes»,<br>indiquez le nombre de pages jointes                                                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
| <b>5</b> SIGNATURE DU DEMANDEUR<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)                                                               |                      | Aventis Pharma S.A.<br>Fondé de Pouvoir<br><br>Magali LE PENNEC                                                                                                                                                                                                                                                        | VISA DE LA PRÉFECTURE<br>OU DE L'INPI<br><br> |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75000 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 200009

|                                                                                                                                                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Vos références pour ce dossier<br>(facultatif)                                                                                                                                                                      |                      | ST 99049A                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL                                                                                                                                                                                        |                      | 00.1056.1                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères en espaces réservés)                                                                                                                                                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE                                                                                                                                                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| LE(S) DEMANDEUR(S) :                                                                                                                                                                                                |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| AVENTIS PHARMA S.A.<br>20 avenue Raymond Aron<br>92160 ANTONY                                                                                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» s'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | MAILLIET                                                                                                                                                                                                                                          |                    |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                             |                      | Patrick                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 87 rue Dalayrac                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 94120                                                                                                                                                                                                                                             | FONTENAY SOUS BOIS |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | RIOU                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                             |                      | Jean-François                                                                                                                                                                                                                                     |                    |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 8 avenue du Général Leclerc                                                                                                                                                                                                                       |                    |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 75014                                                                                                                                                                                                                                             | PARIS              |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | MERGNY                                                                                                                                                                                                                                            |                    |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                             |                      | Jean-Louis                                                                                                                                                                                                                                        |                    |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 25 rue Delescluze                                                                                                                                                                                                                                 |                    |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 94800                                                                                                                                                                                                                                             | VILLEJUIF          |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |
| DATE ET SIGNATURE(S)<br>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)                                                                                                                 |                      | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>Aventis Pharma S.A.</b><br/>Fondé de Pouvoir </div><br><br><b>Magali LE PENNEC</b> |                    |
| Antony, le 11 août 2000                                                                                                                                                                                             |                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

25 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75000 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 99 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 20000

|                                                                                                                                                                                                                     |                      |                                                                             |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Vos références pour ce dossier<br>(facultatif)                                                                                                                                                                      |                      | ST 99049A                                                                   |                  |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL                                                                                                                                                                                        |                      | 0010561                                                                     |                  |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères en espaces maximum)                                                                                                                                                            |                      |                                                                             |                  |
| DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE                                                                                                                                                    |                      |                                                                             |                  |
| LE(S) DEMANDEUR(S) :                                                                                                                                                                                                |                      |                                                                             |                  |
| AVENTIS PHARMA S.A.<br>20 avenue Raymond Aron<br>92160 ANTONY                                                                                                                                                       |                      |                                                                             |                  |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |                                                                             |                  |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | LAOUI                                                                       |                  |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                             |                      | Abdelazize                                                                  |                  |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 80 rue de Coulmiers                                                         |                  |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 94130                                                                       | NOGENT SUR MARNE |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                             |                  |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | LAVELLE                                                                     |                  |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                             |                      | François                                                                    |                  |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 190 avenue Daumesnil                                                        |                  |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 75012                                                                       | PARIS            |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                             |                  |
| Nom                                                                                                                                                                                                                 |                      | PETITGENET                                                                  |                  |
| Prénoms                                                                                                                                                                                                             |                      | Odile                                                                       |                  |
| Adresse                                                                                                                                                                                                             | Rue                  | 31 rue du Moulin Vert                                                       |                  |
|                                                                                                                                                                                                                     | Code postal et ville | 75014                                                                       | PARIS            |
| Société d'appartenance (facultatif)                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                             |                  |
| DATE ET SIGNATURE(S)<br>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)                                                                                                                 |                      | <div>Aventis Pharma S.A.<br/>Fondé de Pouvoir</div><br><br>Magali LE PENNEC |                  |
| Antony, le 11 août 2000                                                                                                                                                                                             |                      |                                                                             |                  |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT  
ANTITELOMERASE**

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agent anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ces nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes aminoaromatiques. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser l'ADN en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines). L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation de ces G-quadruplexes est l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et éventuellement l'induction de la sénescence des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement senescente. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence

de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

Ainsi la télomérase est une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Parmi les composés non nucléotidiques qui ont été utilisés dans l'art antérieur on peut citer les diaminoanthraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) ou les diethyloxadicarbocyanines (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

Le brevet WO 99/40087 décrit l'utilisation de composés qui interagissent avec les structures G-quadruplexes qui sont des composés perylènes et des carbocyanines contenant au moins sept cycles dont deux heterocycles.

Il est apparu de façon tout à fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique. Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex et par ce fait présentent une activité inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté -  $NR_1$  - répartiteur -  $NR_2$  - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe  $N(Ra)(Rb)$  dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 et/ou

◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

◇ une benzamidine ou

◇ une pyridine

- le cycle aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 et/ou
- 5
  - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◇ une benzamidine ou
  - ◇ une pyridine ou
- 10
  - ◇ un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino ou alkenylèneamino ou
- 15
  - ◇ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène
- 20
  - R3 représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
  - le répartiteur représente :
    - ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou
- 25
  - ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou
- 30
  - ◇ un groupe carbonyle ou
  - ◇ un groupe C(=NH)-NH-C(=NH) ou

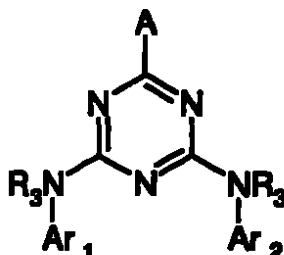
♦ un groupe alkylédiyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou

♦ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

5 ou un de ses sels.

On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle  
10 comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus inclus utiliser ceux comportant comme répartiteur un groupe triazine ou diazine. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyrimidines. Parmi les triazines on préfère les composés répondant à la formule (I) ci dessous :



15

dans laquelle :

- A représente

• un groupe amino de formule  $NR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou  
20

• un groupe  $OR_1$  ou  $SR_1$  dans lequel  $R_1$  a la même signification que précédemment ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou ou un groupe trifluorométhyle ou

25

• un atome d'hydrogène ou

• un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

1. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

5

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

10

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

15

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

20

- \* un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino ou alkenylèneamino

25

- \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène

30

ou un de ses sels.

Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinoxalines ou phthalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

On préfère parmi les composés de formule (I) ci-dessus ceux qui comportent deux hétérocycles choisis parmi les groupes 4-aminoquinolyl, 4-aminoquinolinium ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

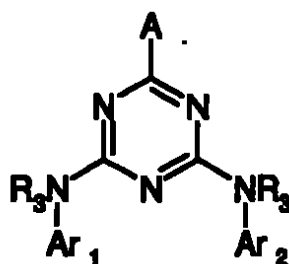
En ce qui concerne les groupes R1 et R2, ils représentent de préférence le radical méthylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

On peut citer à titre de composés représentatifs de la formule (I) les composés suivants :

- 15 - le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine
- le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine
- le dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine
- 20 - le trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine
- le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio) amino]-triazine
- 25 - le trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine
- le chlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio) amino]-triazine
- le trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine
- 30 - le trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazine,

- le dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine
- le dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine
- 5 - l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinylo) amino]-triazine
- le dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldinylo)urée
- le diiodure de N',N''-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléino)pentane-1,5-diamine
- 10 - le trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinylo) amino]pyrimidine
- le trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinylo)biguanide
- le 6-[4-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo-1,3,5]triazin-2-ylamino-2-méthyl-quinolin-4-ol
- 15 - la N6-[4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo-1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinolin-4,6-diamine
- la N6-[4-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo-1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinolin-4,6-diamine
- la N6-[4-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo-1,3,5]triazin-2-yl]-4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-amine
- 20

Un autre objet de la présente invention concerne les composés de formule (I) en tant que produits chimiques nouveaux. Il concerne donc les produits nouveaux répondant à la formule (I) suivante :



- 25 dans laquelle :
- A représente

- un groupe amino de formule NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
  - un groupe OR<sub>1</sub> ou SR<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou la même signification que précédemment ou
  - un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou
  - un atome d'hydrogène ou
  - un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode
- R<sub>3</sub> identique ou différent représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent
1. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou
  - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine
  - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
  - Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

- 5                   \* un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino ou alkenylèneamino
- 10               \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène

15           ou un de ses sels à l'exclusion du dichlorhydrate de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldiny)amino]-triazine et de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazine.

20           En effet le premier de ces deux composés est décrit dans une publication parue sous la référence Indian Journal of Animal Sciences 43(4), pages 226-29 comme agent antitrypanosome pour l'animal et en aucun cas comme agent antitélomérase et le second est aussi décrit comme agent antitrypanosome dans J. Chem. Soc., 1960, 4525

25           Les composés de formule (I) qui sont préférés sont ceux pour lesquels Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les motifs suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl ou quinolynium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

              Les composés de formule générale (I) qui sont préférés sont ceux pour lesquels A représente un groupe amino ou diméthylamino ou plus préférentiellement méthylthio.

30           On préfère tout particulièrement les composés de formule (I) pour lesquels lorsque Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents :

1. Ar<sub>1</sub> représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou
- 5 • une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine ou
- 10 • une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle

**2. Ar<sub>2</sub> représente**

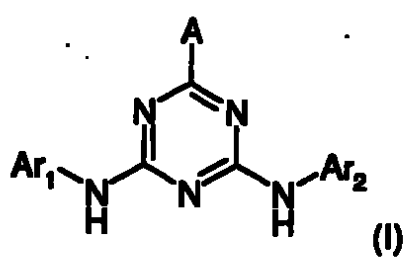
- \* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- \* un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino ou alkenylèneamino
- 15 \* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiofène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène
- 20

ou un de ses sels à l'exclusion du dichlorhydrate de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldiny)amino]-triazine et de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazine.

25

Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

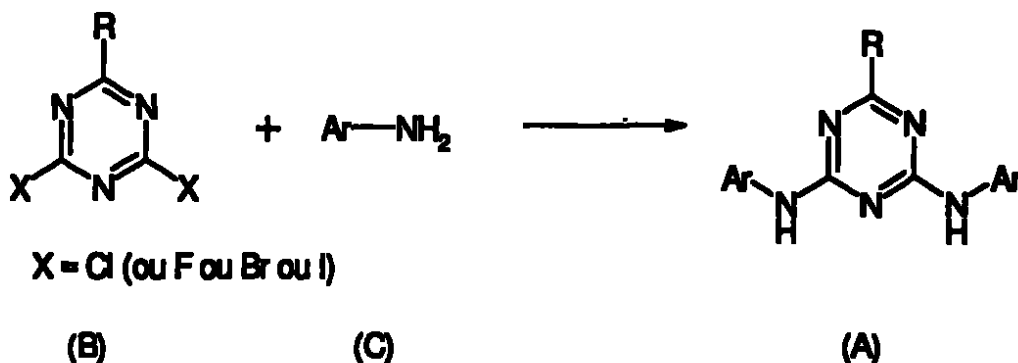
Les procédés de préparation des composés de formule (I)



sont décrits ci-après.

### Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des des composés de formule générale (I) dans lesquels  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques et définis tels que précédemment et  $R$  représente un atome d'halogène tel que chlore ou fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :



15

Schéma 1

Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogéno-s-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine aromatique ou hétéroaromatique  $ArNH_2$  de formule générale (C).

20

On opère généralement en condensant une mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, avec 2 moles d'amine aromatique ou hétéroaromatique. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. On opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le

25

reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée.

Les dihalogéno ou trihalogéno-s-triazines de formule générale (B) sont soit commerciales soit connues, et peuvent être obtenues dans les conditions décrites dans la littérature.

Les amines aromatiques ou hétéroaromatiques de formule générale (C) sont soit connues, soit peuvent être préparées aisément par les méthodes connues de synthèse d'amines aromatiques ou hétéroaromatiques.

Dans le cas où  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont différents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines  $Ar_1$ , puis  $Ar_2$ , de formule générale (C) selon le schéma 2 :

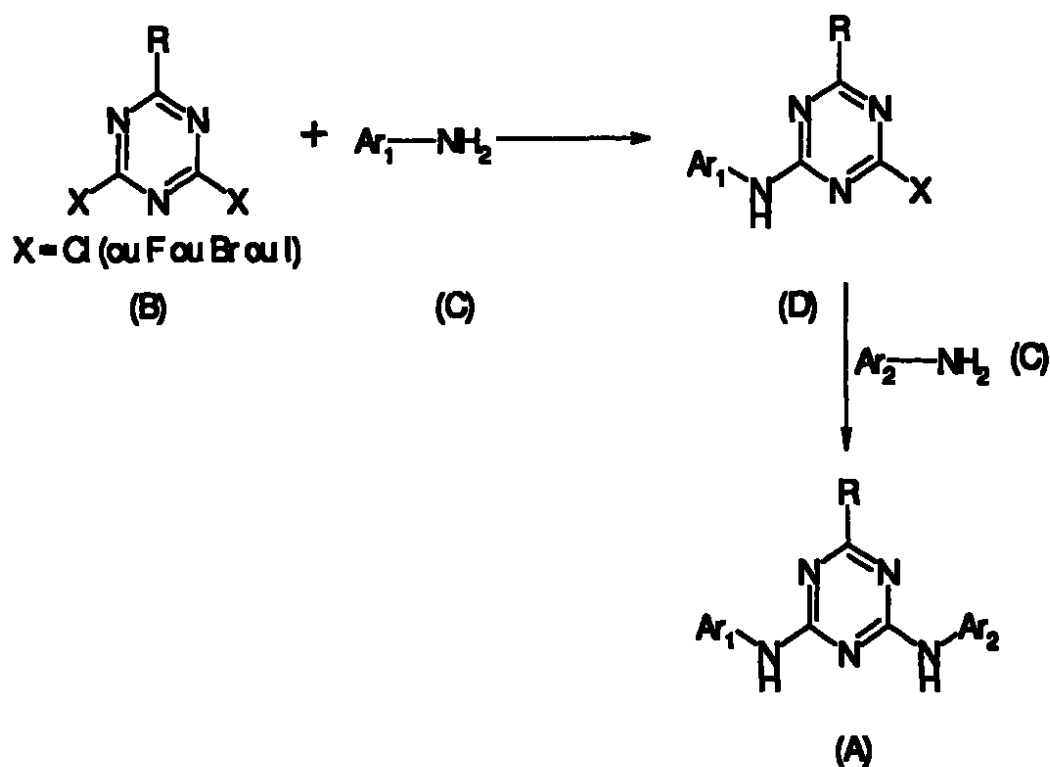


Schéma 2

Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine  $Ar_1$ . On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine  $Ar_2$  au produit de formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et le reflux.

Avantageusement, on peut opérer dans les conditions décrites dans J. Fluor. Chem., 1988, 39(1), 117-123.

### Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels Ar sont définis tels que précédemment et R représente un groupe  $NR_1R_2$  ou  $OR_1$  ou  $SR_1$  peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un atome d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène selon le schéma 3 :

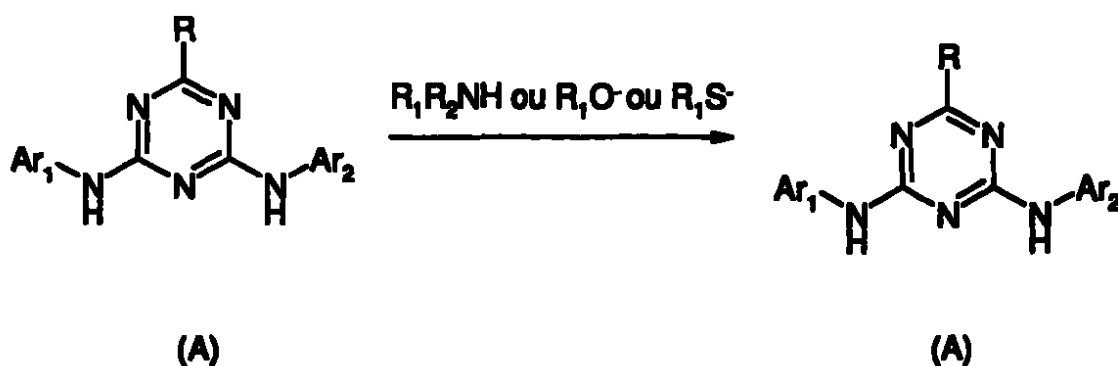


Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine  $R_1R_2NH$  ou d'alcoolate  $R_1O^-$  ou de thioalcoolate  $R_1S^-$ . La réaction a lieu en milieu inerte

- dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyne ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe  $R_1R_2NH$ , on opère de préférence à une température comprise entre  $20^{\circ}C$  et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe  $R_1O^-$  ou  $R_1S^-$  on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre  $50^{\circ}$  et le reflux.

### Méthode générale 3

- Selon un troisième procédé de préparation les composés pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, droit ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent également être préparés par condensation d'un bisguanide de formule générale (E), dans lequel  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques ou différents, avec un dérivé d'acide, préférentiellement un chlorure d'acide ou un ester de méthyle de formule générale (F) selon le schéma 4 :

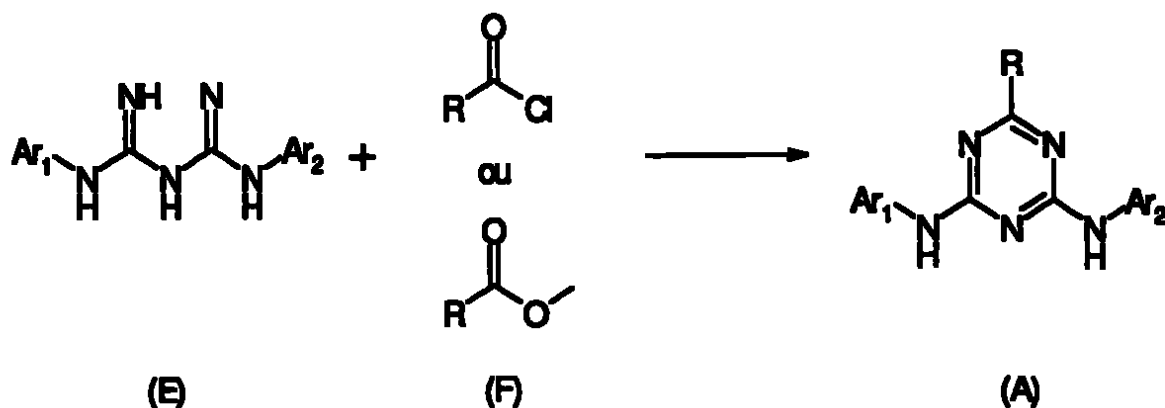


Schéma 4

La condensation entre le bisguanide de formule générale (E) et le dérivé d'acide de formule générale (F) est effectuée généralement dans un alcool comme le méthanol ou l'éthanol. On préfère opérer à une température comprise entre 0°C et la température de reflux.

- 5 Les bisguanides de formule générale (E) symétriques ou dissymétriques peuvent être obtenus en opérant dans les conditions décrites dans la littérature et en particulier selon le brevet J.P. 94-4993.

#### Méthode générale 4

- 10 Les produits de formule générale (A), dans lesquels Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, définis comme précédemment et représentés par Ar, et où R représente un groupe alkyle, droit ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent également être préparés par condensation d'une cyanoguanidine de formule générale (G), dans laquelle Ar est défini comme précédemment, avec un nitrile de formule générale (H) selon le schéma 4 :

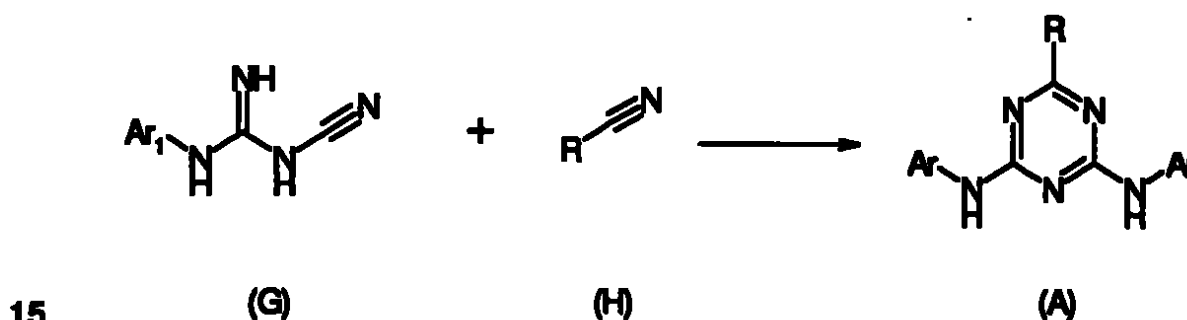


Schéma 5

- 20 La condensation de la cyanoguanidine de formule générale (G) avec le nitrile de formule générale (H) est notamment effectuée en opérant au reflux d'un solvant polaire à haut point d'ébullition tel que le 2-méthoxy-éthanol ou le 1,2-diméthoxyéthane.

Les cyanoguanidines de formule générale (G) peuvent être préparées dans les conditions décrites dans la littérature.

- 25 Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de bibliothèques, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1, 2, 3, 4 ou 5 en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase

solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

- 5 La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.
- 10 Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le
- 15 lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.
- 20 La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.
- 25 Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer
  - les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotépa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et
  - 30 l'hexaméthylmélatmine
  - les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine

- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
  - les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
  - les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
  - les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
  - les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
  - les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
  - les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
  - le methotrexate et l'acide folinique
  - les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques.
- Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.
- L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être déterminée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

### 30 Oligonucléotides

Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seralng, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif  
 5 télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et  
 10 fournisseur.

### Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le  
 15 tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2  $\mu$ M.

### Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de  
 20 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les  
 25 spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à  
 30 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

### T<sub>m</sub> en fluorescence :

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2  $\mu$ M dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600  $\mu$ l dans les cuves de fluorescence. 3  $\mu$ l d'eau (pour le contrôle) ou 3  $\mu$ l du produit à tester (stock à 200  $\mu$ M, concentration finale 1  $\mu$ M) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui-ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée T<sub>m</sub>. Dans ces conditions, le T<sub>m</sub> de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du T<sub>m</sub>. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

L'activité biologique antitélomérase est déterminée par le protocole expérimental suivant :

### Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à

113  
115

2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml, gentamycine 50 µg/ml et additionné de 10 % de sérum foetal de veau inactivé par la chaleur.

5 Une aliquote de 10<sup>6</sup> cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoethanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est  
10 effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS (5'-AATCGTTTCGAGCAGAGTT-3'), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des  
15 composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µg/ml). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext (5'-GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA-3').

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

|    |                       |               |
|----|-----------------------|---------------|
| 20 | Tris HCl pH 8,3       | 20 mM         |
|    | MgCl <sub>2</sub>     | 1,5 mM        |
|    | Tween 20              | 0,005 % (P/V) |
|    | EGTA                  | 1 mM          |
|    | dATP                  | 50 µM         |
| 25 | dGTP                  | 50 µM         |
|    | dCTP                  | 50 µM         |
|    | dTTP                  | 50 µM         |
|    | Oligonucléotide TS    | 2 µg/ml       |
|    | Oligonucléotide CXext | 2 µg/ml       |
| 30 | Sérum Albumine bovine | 0,1 mg/ml     |

|   |                               |                                |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
|   | Taq DNA polymérase            | 1 U/ml                         |
|   | alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmol) | 0.5 µl                         |
|   | Extrait télomérase            | 200 ng sous un volume de 10 µl |
|   | Produit à tester ou solvant   | sous un volume de 5 µl         |
| 5 | Eau bi-distillée QS           | 50 µl                          |

Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec (Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 1 mg/ml dans de l'eau distillée.

10 Les échantillons réactionnels sont assemblés dans des tubes à PCR de 0.2 ml et une goutte d'huile de paraffine est déposée sur chacune des réactions de l'expérience avant la fermeture des tubes.

Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de type Cetus 4800 selon les conditions de températures suivantes :

15 15 minutes à 30°C,  
1 minute à 90°C,  
suivis de 30 cycles de,  
30 secondes à 94°C,  
30 secondes à 50°C,  
et 1 minute 30 secondes à 72°C,  
20 suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

Pour chacun des échantillons, une aliquote de 10 µl est pipetée sous la couche d'huile et mélangée avec 5 µl d'un tampon de dépôt contenant :

|    |                     |            |
|----|---------------------|------------|
|    | TBE                 | 3X         |
|    | glycérol            | 32 % (P/V) |
| 25 | Bleu de bromophénol | 0.03 %     |
|    | Xylène cyanol       | 0.03 %     |

Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide 12 % dans un tampon TBE 1X, pendant 1 heure sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

5 Les gels d'acrylamides sont ensuite séchés sur une feuille de papier whatmann 3MM à 80°C pendant 1 heure.

L'analyse et la quantification des produits de la réaction sont effectuées à l'aide d'un appareil InstantImager (Pacard).

10 Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction et calculés à partir du contrôle enzymatique non traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

$$\left( \frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle enzymatique} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100.$$

15 La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la réaction télomérase (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

20 On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 % de la réaction télomérase est notamment inférieure à 5 µM.

L'activité biologique cytotoxique sur des lignées de tumeur humaines est déterminée selon le protocole expérimental suivant :

25 Les lignées de cellules humaines KB et A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbecco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Penicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

30

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sont ensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de  $4 \times 10^4$  cellules/ml pour A549 et de  $1,5 \times 10^4$  cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01  $\mu\text{g/ml}$ , chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

$$\left( \frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle cellules} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100.$$

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif comme agent cytotoxique si la concentration inhibitrice de 50 % de la croissance des cellules tumorales testées est notamment inférieure à 10  $\mu\text{M}$ .

Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention.

### **Exemple 1**

#### **Préparation du dichlorure de 2-amino-bis-4.6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldino)amino]-triazine**

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 41,6 g (0,16 mol) de chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diaminoquinaldinium, qui peut-être obtenu selon J. Chem. Soc.,

1953, 50. On obtient une solution limpide jaune foncée où l'on coule 800 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité. On porte à 45°C pour dissoudre, puis on ajoute 13,2 g (0,08 mol) de 2-amino-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparé selon J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662. Après quelques minutes, un précipité jaune apparaît, et on chauffe à reflux 1 heure. On refroidit et on laisse une nuit en glacière. Le précipité obtenu est filtré et lavé par quatre fois 100 cm<sup>3</sup> de d'éthanol aqueux à 80 % puis séché à 45°C. On obtient ainsi 47 g (100 %) de monochlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine.

#### 10 Libération et purification de la forme base

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on ajoute 1,2 dm<sup>3</sup> d'eau distillée puis 47 g du monochlorhydrate obtenu ci-dessus, on porte à 55°C et on coule 30 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré (d=0,925), puis on chauffe à 85°C pour favoriser la solubilisation. Un insoluble est filtré à chaud sur 40 g de Supercel et lavé par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante. Après concentration du filtrat au demi, et nouvelle filtration sur 10 g de supercel, on ajoute 1,2 dm<sup>3</sup> d'éthanol et on agite 5 minutes, puis laisse au repos une nuit en glacière. Au matin, on filtre, on lave par trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 66 % et par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on sèche sous vide à 45°C, et l'on obtient 34,2 g (79 %) de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine brut. Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 600 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et les 34,2 g de base brute, sous agitation on porte à 50°C jusqu'à dissolution presque totale, et on filtre l'insoluble. Le filtrat résultant est chargé dans un tricol de 3 dm<sup>3</sup>, sous agitation on coule rapidement 1,4 dm<sup>3</sup> d'éthanol. Le précipité blanchâtre gélatineux obtenu est filtré, lavé par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché sous vide à 45°C, et l'on obtient 30,7 g (71 %) de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine, sous la forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 334°C.
- spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, d en ppm) : 2,72 (s : 6H) ; 4,01 (s : 6H) ; 6,79 (s : 2H) ; 7,09 (mf : 2H) ; 8,11 (d, J = 10 Hz : 2H) ; 8,21 (dd, J = 10 et 2 Hz : 2H) ; de 8,40 à 8,75 (mf étalé : 4H) ; 9,01 (s large : 2H) ; 9,83 (mf : 2H).

**Exemple 2****Préparation du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine**

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 75 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 16,45 g (0,06 mol) de chlorhydrate du chlorure de 1-éthyl-4,6-diamino-quinaldinium, qui peut être obtenu selon le brevet U.S. 2 585 905, puis on coule 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On porte à 55°C, puis on ajoute 4,95 g (0,03 mol) 2-amino-4,6-dichloro-triazine et on chauffe à reflux 2 heures et demie. On refroidit et on laisse une nuit en glacière. Le précipité obtenu est filtré, lavé par 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 % puis séché à 45°C. On obtient ainsi 16,47 g (91 %) de monochlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine.

**Libération et purification de la forme base**

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> contenant 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, sous agitation on charge les 16,47 g de monochlorhydrate obtenu précédemment et on coule 8 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré (d=0,925), on porte à reflux pour favoriser la solubilisation. On filtre à chaud sur Supercel un léger insoluble qu'on lave par deux fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante. Après concentration du filtrat au demi, on ajoute sous agitation 350 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité blanc, laissé une nuit en glacière. Le précipité est filtré, lavé par cinq fois 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 %, séché sous vide à 55°C, et l'on obtient 12,87 g (76 %) du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine, sous forme d'une poudre blanche hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 302°C
- spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, d en ppm) : 1,42 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 2,74 (s : 6H) ; 4,57 (q, J = 7 Hz : 4H) ; 6,80 (s : 2H) ; 7,09 (mf : 2H) ; 8,13 (d, J = 10 Hz : 2H) ; 8,21 (dd, J = 10 et 2 Hz : 2H) ; de 8,40 à 8,75 (mf étalé : 4H) ; 9,01 (s large : 2H) ; 9,83 (mf : 2H).

**Exemple 3****Préparation du dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio) amino]-triazine**

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 13,01 g (0,05 mol) du chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diamino-quinaldinium, qui peut être obtenu selon J. Chem. Soc., 1953, 50. On obtient une solution jaune où l'on coule 240 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité jaune. Après dissolution par chauffage à 50°C, on ajoute 4,83 g (0,025 mol) de 2-diméthylamino-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3726. Après quelques minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 1 heure et demie. On refroidit 1 heure dans un bain de glace, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par quatre fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séché. On obtient 12,92 g (86 %) de dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 345°C
- spectre RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, d en ppm) : 2,72 (s : 6H) ; 3,18 (s : 6H) ; 4,00 (s : 6H) ; 6,75 (s : 2H) ; 8,12 (d, J = 9,5 Hz : 2H) ; 8,22 (mt : 2H) ; de 8,40 à 8,65 (mf étalé : 4H) ; 8,79 (s large : 2H) ; 9,83 (mf : 2H).

#### Exemple 4

##### 20 Préparation du trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl) amino]-triazine

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 34 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 126 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, et on charge sous agitation 21,82 g (0,1 mol) de 4,6-diaminoquinaldine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50. A la solution orangée obtenue, on coule 600 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on porte à 65°C, puis on ajoute 10,74 g (0,06 mol) de 2-méthylamino-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparée selon Chem. Berichte, 1899, 32, 700, et on coule 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Un précipité jaune apparaît qui s'épaissit rapidement en chauffant à reflux 2 heures. Après refroidissement une nuit en glacière, le précipité obtenu est filtré, lavé par trois fois 120 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 %, séché et on obtient 27,3 g (81 %) de trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre blanche hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 340°C
- spectre RMN.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, d en ppm) : 2,62 (s large : 6H) ; 2,94 (s large : 3H) ; 6,64 (s large : 2H) ; de 7,60 à 7,80 (mf étalé : 1H) ; 7,89 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 2H) ; 8,10 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 2H) ;
- 5 de 8,35 à 8,65 (mf étalé : 4H) ; de 8,70 à 8,95 (mf étalé : 2H) ; de 9,80 à 10,00 (mf étalé : 2H) ; 13,76 (mf : 2H).

### **Exemple 5**

#### **Préparation du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio)amino]-triazine**

- 10 Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 225 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 41,5 g (0,18 mol) de chlorhydrate de chlorure de 1-méthyl-6-aminoquinoléinium, qui peut être obtenu selon Zh.Org.Khim. ; 1993, 29(10), 2018.

- 15 On obtient une solution jaune où on coule 900 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité. Après dissolution par chauffage à 50°C, on ajoute 14,8 g (0,09 mol) de 2-amino-4,6-dichloro-triazine, et on chauffe à reflux 1 heure, un précipité jaune apparaît rapidement. On refroidit une nuit dans la glacière, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché et on obtient 36,6 g (79 %) de monochlorhydrate du
- 20 dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio)amino]-triazine.

#### **Libération et purification de la forme base**

- Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis on charge sous agitation les 36,6 g de monochlorhydrate obtenu précédemment, on porte à 80°C et on coule 10 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré
- 25 (d=0,925), et on filtre un insoluble sur Supercel. Dans un tricol de 6 dm<sup>3</sup>, contenant 3 dm<sup>3</sup> d'éthanol, on coule sous agitation en 5 minutes le filtrat précédent, un fin précipité jaune vif apparaît, qui est laissé 2 jours en glacière, puis filtré, lavé par deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché et on obtient 19,1 g (44 %) de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio) amino]-triazine , sous forme d'une poudre jaune hygroscopique dont les
- 30 caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 296°C

- spectre RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 4,64 (s : 6H) ; 7,11 (mf : 2H) ; 8,10 (dd,  $J = 8,5$  et 6 Hz : 2H) ; 8,46 (d,  $J = 10$  Hz : 2H) ; 8,56 (dd,  $J = 10$  et 2 Hz : 2H) ; 9,17 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,30 (mt : 4H) ; 10,26 (mf : 2H).

## 5 Exemple 6

### Préparation du trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine

#### Etape A : Préparation de la 4-méthylamino-6-amino-quinaldine

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 240 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et on charge sous agitation 57,4 g (0,25 mol) de 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065. On fait barbotter sous agitation de la méthylamine jusqu'à saturation, puis on porte à reflux 2 heures. On refroidit, et fait de nouveau l'opération précédente, on refroidit, et on coule sous agitation la solution obtenue dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, contenant 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 470 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal. On chauffe alors à 100°C pendant 11 heures puis on laisse une nuit en glacière. Le produit cristallisé est filtré, donnant 25 g de chlorhydrate, les liqueurs mères sont concentrées, laissées une nuit en glacière puis filtrées pour donner de nouveau 150 g de chlorhydrate. Les 175 g de chlorhydrate sont repris par 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et dissous par chauffage à 50°C, traités par 1 g de noir et filtrés sur Supercel. On porte le filtrat à 90°C et on alcalinise par addition de 54 cm<sup>3</sup> de soude concentrée. Le précipité obtenu par refroidissement la nuit en glacière est lavé par quatre fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séché et on obtient 33 g (70 %) du 4-méthylamino-6-amino-quinaldine

#### Etape B

Dans un tricol de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 101 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, et on charge 18,9 g (0,101 mol) de 4-méthylamino-6-amino quinaldine, la solution orangée obtenue est portée à 75°C, puis on coule en 2 minutes 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol, et on ajoute d'un coup les 8,59 g (0,048 mol) 2-méthylamino-4,6-dichloro-triazine, préparée selon l'exemple 4. Après 5 minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux

2 heures, on laisse refroidir sous agitation 3 heures et abandonner 8 jours en glacière. Le précipité obtenu est filtré, lavé par deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 80 % et par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, séché et on obtient 21,7 g (77 %) du trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 355°C
- spectre RMN. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, d en ppm) : 2,68 (s : 6H) ; 2,93 (s : 3H) ; 3,04 (mf : 6H) ; 6,59 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,70 (mf étalé : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,08 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; de 8,50 à 8,95 (mf étalé : 2H) ; de 8,75 à 8,95 (mf : 2H) ; de 9,70 à 10,10 (mf étalé : 2H) ; 13,79 (mf : 2H).

### **Exemple 7**

**Préparation du chlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio)amino]-triazine**

#### **Etape A : Préparation de la 2-acétamido-9-amino-acridine**

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on introduit 72 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et on charge sous agitation 12 g (0,0575 mol) de 2,9-diaminoacridine, préparée selon J. Chem. Soc., 1949, 1148, puis on coule 4,1 cm<sup>3</sup> (0,0575 mol) de chlorure d'acétyle. La température monte à 50°C et la solution se prend en masse. On maintient à 60°C pendant 1 heure, on refroidit et on dilue par 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Par filtration, on obtient 15,2 g de chlorhydrate. Dans un ballon de 4 dm<sup>3</sup>, on introduit 2 dm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation les 15,2 g de chlorhydrate. On porte à reflux, on filtre et on alcalinise par l'ammoniaque. La base cristallise, est filtrée et séchée. On obtient 11,2 g (78 %) de 2-acétamido-9-amino-acridine.

#### **Etape B : Préparation du sulfate de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium**

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 300 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène puis successivement sous agitation 11,2 g (0,0446 mol) de 2-acétamido-9-amino acridine et 11 cm<sup>3</sup> (0,116 mol) de sulfate de diméthyle. On porte ensuite à

140°C pendant 20 minutes. Après refroidissement, on filtre le précipité obtenu, qui est lavé par 20 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène et six fois 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, séché à l'air et l'on obtient 14,35 g (85 %) de sulfate de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium.

5                    **Etape C : Préparation du chlorhydrate du chlorure de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium.**

10                    Dans un ballon de 2 dm<sup>3</sup>, on introduit 600 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 13 g de sulfate de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium (0,0344 mol), on porte à reflux jusqu'à dissolution presque complète et on filtre l'insoluble. Après refroidissement, on coule 900 cm<sup>3</sup> d'une aqueuse à 35 % de chlorure de sodium, on laisse précipiter et on filtre. Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) et on charge le composé précédent que l'on porte 5 minutes à reflux, on dilue par 67 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on laisse cristalliser dans la

15                    glace. Les cristaux formés sont filtrés, lavés par deux fois 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et par trois fois 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, séchés et on obtient 5,1 g (50 %) de chlorhydrate du chlorure de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium.

**Etape D**

20                    Dans un tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 37 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on charge sous agitation 1 g (0,00338 mol) du chlorhydrate du chlorure de 2-acétamido-9-amino-10-méthyl-acridinium, on porte à 80°C et on ajoute 0,28 g (0,0017 mol) de 2-amino-4,6-dichloro-triazine. Après 5 minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 2 heures, puis on laisse refroidir, on filtre, on lave par trois fois 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol et par 5 cm<sup>3</sup> d'éther, on

25                    sèche sous vide et on obtient 0,8 g (73 %) du chlorhydrate de dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio)amino]-triazine , sous forme d'une poudre ocre jaune hygroscopique dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 310°C

**Exemple 8-**

Préparation du trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl) amino]-triazine (la base correspondante est aussi appelée SURFENE C)

- 5 Dans un tricol de 10 dm<sup>3</sup>, on introduit 5,25 dm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 368,4 g (2,127 mol) de 4,6-diaminoquinaldine, préparée selon l'exemple 4, puis on ajoute 117 g (0,709 mol) 2-amino-4,6-dichloro-triazine, préparée selon l'exemple 1. Un précipité jaune se forme immédiatement, on porte à reflux 2 heures. Après refroidissement et
- 10 acidification à pH=3,4 par addition de 1,3 dm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal, on porte à reflux 15 minutes, on ajoute 20 g de noir et on maintient le reflux 10 minutes, puis on filtre. Dans un tricol de 10 dm<sup>3</sup>, on introduit la solution précédente que l'on porte à 80°C, puis on coule en 30 minutes 852 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (d=1,19). En fin de coulée, un précipité jaune pâle
- 15 apparaît, qui, après refroidissement au bain de glace, est filtré, lavé par quatre fois 250 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique, composée de 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (d=1,19) et de 2 dm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis séché sous vide à 60°C et on obtient 385,4 g (99 %) trichlorhydrate. Dans un tricol de 4 dm<sup>3</sup>, on introduit 1,9 dm<sup>3</sup> d'éthanol et on charge 385,4 g précédents
- 20 sous agitation 5 heures à température ambiante à l'abri de la lumière, on filtre puis on lave par deux fois 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol et sèche; et on obtient 346 g (89 %) du trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique dont la caractéristique est la suivante :
- 25 - point de fusion = 345°C

**Exemple 9**

Trichlorhydrate de 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazine

Ce produit peut être obtenu selon J. Chem. Soc., 1960, 4525 sous forme d'une poudre crème hygroscopique.

**30 Exemple 10**

Préparation du dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldino)amino]-triazine

121

Dans un tricol de 1 dm<sup>3</sup>, on introduit 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 13,01 g (0,05 mol) du chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diaminoquinaldinium, qui peut être obtenu selon J. Chem. Soc., 1953, 50. On obtient une solution jaune où l'on coule 240 cm<sup>3</sup> d'éthanol, provoquant un abondant précipité jaune. Après dissolution par chauffage à 50°C, on ajoute 4,90 g (0,025 mol) de 2-méthylthio-4,6-dichlorotriazine, qui peut être préparée selon Ang. Chem. Int. Ed., 1966, 5, 960. Après quelques minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux une heure et demie. On refroidit une nuit à la glacière, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé par quatre fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séché. On obtient 10,70 g (75 %) de dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine, sous forme d'une poudre crème hygroscopique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 320°C

#### 15 Exemple 11

Préparation du dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinylo)amino]-triazine

Etape A : Préparation de la 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine

On opère comme à l'étape A de l'exemple 6, mais à partir de 57,4 g (0,25 mol) de 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine, préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065, et de 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 40 % de diméthylamine dans 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique chauffés à 100°C pendant 2 heures dans un autoclave de 1 dm<sup>3</sup>. On obtient alors, après purification acide-base en opérant comme à l'étape A de l'exemple 6, 38,71 g (77 %) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine.

Etape B

Dans un tricol de 25 cm<sup>3</sup>, on dissout 402 mg (2 mmoles) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine dans 7 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, puis on ajoute en 2 minutes 184 mg (1 mmole) de chlorure de cyanuryle puis on chauffe à 90°C pendant 3 heures. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, lavés par 2,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et séchés sous vide à

100°C. On obtient ainsi 588 mg (94 %) de dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine, sous forme de cristaux jaune-pâles dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 350°C
- 5        - analyse élémentaire : % C = 51,75 (calc = 52,06) ; % H = 5,67 (calc = 5,50) ; % N = 19,98 (calc = 20,23) \_

### **Exemple 12**

#### **Préparation de l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine**

##### **10        Etape A : Préparation de la 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine**

On opère comme à l'étape A de l'exemple 6, mais à partir de 57,4 g (0,25 mol) de 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine, préparée selon J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065, et de 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 40 % de diméthylamine dans 250 cm<sup>3</sup> d'acide acétique chauffés à 100°C pendant 2 heures dans un autoclave de 1 dm<sup>3</sup>. On obtient alors, après purification

15        acide-base en opérant comme à l'étape A de l'exemple 6, 38,71 g (77 %) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine.

##### **Etape B**

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on introduit 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux à 90 % et on charge sous agitation 4,02 g (0,02 mol) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine et 1,96 g (0,01 mol) de 2-méthylthio-4,6-dichloro-triazine, qui peut être préparée selon Ang. Chem. Int Ed., 1966, 5, 960. Après quelques minutes, un précipité apparaît et on porte à reflux 1 heure et demie. On refroidit une nuit à la glacière, puis on filtre le précipité obtenu qui est lavé

20        par quatre fois 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séché. On obtient 5,26 g (88 %) de chlorhydrate brut.

25       

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on ajoute 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux à 90 %, puis on charge sous agitation les 5,26 g de chlorhydrate obtenu précédemment, on porte à 80°C et on coule 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentré

30        (d = 0,925), et on laisse cristalliser 2 jours à la glacière. On filtre, on lave par deux fois 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux à 90 %, on sèche et l'on obtient 3,20 g

122

(59,5 %) d'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldiny) amino]-triazine, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 280-3°C
- 5        - analyse élémentaire : % C = 62,06 (calc = 62,48) ; % H = 5,81 (calc = 62,48) ; % N = 23,80 (calc = 23,42).

### Exemple 13

10        Préparation du dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldiny)urée (la base correspondante, aussi appelée SURFENE peut être préparée selon Ang. Chem 1939, 891)

15        Dans un tricol de 500 cm<sup>3</sup>, on introduit 400 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et on charge sous agitation 30 g (0,2 mol) de 4,6-diaminoquinaldine, qui peut être préparée selon J. Chem. Soc., 1953, 50, puis on ajoute 8,4 g (0,06 mol) d'acétate de sodium trihydrate et on chauffe à 95-96°C. On fait alors passer  
20        un courant de phosgène jusqu'à saturation (5 à 10 minutes), puis on maintient à 95-96°C pendant 1 heure. Après refroidissement et acidification par addition de 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6 N, le précipité formé est essoré, lavé par 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N et séché sous vide à 60°C, on obtient ainsi 30 g de chlorhydrate brut, qui est recristallisé dans 300 cm<sup>3</sup>  
25        d'eau distillée et 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré en présence de noir. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, lavés à l'acide chlorhydrique N, puis à l'acétone et séché sous vide à 40°C. On obtient ainsi 27 g (60,5 %) du dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldiny)urée , sous forme d'une poudre crème hygroscopique dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 329-40°C

### Exemple 14

Préparation du diiodure de N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio) pentane-1.5-diamine

30        On dissout, par chauffage vers 50°C, 3 g (7 mmoles) de N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-bis(7-chloroquinoléin-4-yl)pentane-1,5-diamine, qui peut être préparée selon J. Med. Chem. 1992, 35, 2129, dans 60 cm<sup>3</sup> de butan-2-one. On ajoute 3 g

- (21 mmoles) d'iodure de méthyle et on porte au reflux pendant 5 heures. Les cristaux formés sont essorés, lavés à la butan-2-one puis à l'oxyde de diéthyle et séchés sous vide. On obtient ainsi 3 g (60 %) de diiodure de N',N'-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio)pentane-1,5-diamine, sous forme de cristaux blancs dont la caractéristique est la suivante :
- point de fusion = 277-78°C.

### **Exemple 15**

#### **Préparation du trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine**

- 10 Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on porte à reflux 1,73 g (10 mmoles) de 4,6-diamino-1-méthyl-quinoléine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50, et 0,74 g de 2,4-dichloropyrimidine dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'eau pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est concentré de moitié, puis laissé à cristalliser à la glacière pendant une nuit. Le précipité formé est
- 15 essoré, lavé à l'éthanol puis à l'oxyde de diéthyle et séché sous vide. Le précipité obtenu est agité 6 heures dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,2 N, puis essoré, lavé à l'eau et séché sous vide à 80°C. On obtient ainsi 0,98 g (46,5 %) de trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine, sous forme d'un solide jaune dont les
- 20 caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion = 310-20°C
  - analyse élémentaire : % C = 47,37 (calc = 47,46) ; % H = 5,51 (calc = 5,67) ; % N = 18,41 (calc = 18,45) ; % Cl = 15,84 (calc = 15,76)

### **Exemple 16**

- 25 **Préparation du trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide**

- Dans un tricol de 25 cm<sup>3</sup>, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N, 1,3 g (7,5 mmoles) de 4,6-diamino-quinaldine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50, et 0,34 g (3,75 mmoles) de dicyanamide de sodium et on porte à 50-55°C pendant une nuit. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau glacée et séché
- 30

Flb  
123

sous vide à 70°C. On obtient ainsi 0,47 g (22,5 %) de trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide, sous forme de cristaux jaunes dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 262-66°C
- 5      - analyse élémentaire : % C = 47,85 (calc = 47,56) ; % H = 5,67 (calc = 5,38) ; % N = 22,96 (calc = 22,69) ; % Cl = 18,79 (calc = 19,14).

**Exemple 17**

Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

10

| EXEMPLE | FLUORESCENCE<br>Tm (°C) | TRAP<br>IC50(µM) | Cytotox. A549<br>IC50 (µM) |
|---------|-------------------------|------------------|----------------------------|
| 1       | -                       | 0,25             | 0,59/1,9*                  |
| 2       | 48°                     | 0,056            | 4,7                        |
| 3       | 52°                     | 0,22             | -                          |
| 4       | 48°                     | 0,51             | 3,1                        |
| 5       | 57°                     | 0,13             | 0,56/1,8*                  |
| 6       | 44°                     | 0,3              | 1,9                        |
| 7       | 55°                     | 0,89             | 4,9                        |
| 8       | -                       | 0,051            | 9,1                        |
| 9       | -                       | 0,74             | 0,53                       |
| 10      | -                       | 0,24             | 3,6                        |
| 11      | 57°                     | 3                | 5,14                       |
| 12      | 70°                     | 0,041            | 0,44/1,1*                  |
| 13      | -                       | 0,72             | -                          |
| 14      | -                       | 1,4/4,9*         | 6,5                        |
| 15      | 53°                     | 0,49             | 8,7                        |
| 16      | 52°                     | 2/4,5*           | 5,8                        |

\* : résultats de deux expériences indépendantes

## REVENDICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

**cycle aromatique azoté - NR<sub>2</sub> - répartiteur - NR<sub>2</sub> - cycle aromatique**

**5            dans laquelle**

- le cycle aromatique azoté, représente :

10            ♦ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 et/ou

              ♦ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

              ♦ une benzamidine ou

              ♦ une pyridine

15            • le cycle aromatique représente

              ♦ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 et/ou

20            ♦ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

              ♦ une benzamidine ou

              ♦ une pyridine ou

25            ♦ un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino ou alkenylèneamino ou

30

5                    ♦ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène

• R3 représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

• le répartiteur représente :

10                   ♦ un groupe triazine éventuellement substitué par un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, un radical thio, oxy ou amino eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène ou

15                   ♦ un groupe carbonyle ou

♦ un groupe C(=NH)-NH-C(=NH) ou

♦ un groupe alkylédyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou

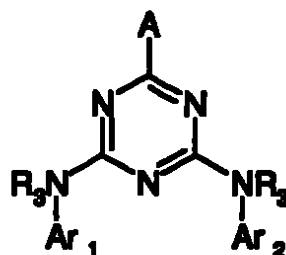
20                   ♦ un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels.

2 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes triazine ou diazine.

25                   3 - Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines.

4 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

- A représente

5

• un groupe amino de formule  $\text{NR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

• un groupe  $\text{OR}_1$  ou  $\text{SR}_1$  dans lequel  $\text{R}_1$  a la même signification que précédemment ou

10

• un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou ou un groupe trifluorométhyle ou

• un atome d'hydrogène ou

• un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

-  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  identiques ou différents représentent

15

1. quand  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  sont identiques :

20

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe  $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$  dans lequel  $\text{Ra}$  et  $\text{Rb}$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

• une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

• une benzamidine ou

25

• une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

**2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents**

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
  - \* un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino ou alkenylèneamino
  - \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène

ou un de ses sels.

**20**      **5 - Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.**

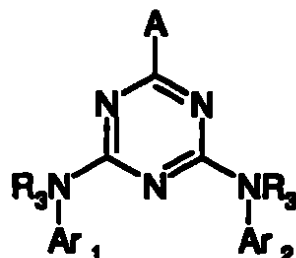
**25**      **6 - Composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que les groupes R1 et R2 représentent le radical thiométhyl, amino, alkylamino ou dialkylamino radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone.**

**7 - Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que A représente un groupe méthylthio.**

**30**      **8 - Composés de la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.**

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

10 - Composés nouveaux répondant à la formule (I) suivante :



5 dans laquelle :

- A représente

- un groupe amino de formule  $NR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent un groupe alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

10 • un groupe  $OR_1$  ou  $SR_1$  dans lequel  $R_1$  représente l'hydrogène ou la même signification que précédemment ou

- un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou

- un atome d'hydrogène ou

15 • un atome d'halogène choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode

-  $R_3$  identique ou différent représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

-  $Ar_1$  et  $Ar_2$  identiques ou différents représentent

20 1. quand  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe  $N(Ra)(Rb)$  dans lequel  $Ra$  et  $Rb$  identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle et/ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou

25

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine
- 5      • une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

**2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents**

- 10      • Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
  - 15      \* un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino ou alkenylèneamino
  - 20      \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes
  - 25      alkylène ou alkénylène

ou un de ses sels à l'exclusion du dichlorhydrate de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine et de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazine.

- 11 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce quand
- 30      Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou

quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

12 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce que R1 et R2 représentent l'hydrogène.

5 13 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce que A représente un groupe méthylthio.

14 - Composés selon la revendication 10 caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

1. Ar<sub>1</sub> représente :

- 10
- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone et/ou
- 15
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine ou
  - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle

20 2. Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
  - \* un noyau phényle éventuellement substitué en méta ou para par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino ou alkenylèneamino
- 25
- \* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothlophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline
- 30
- éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes

alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène ou alkénylène

ou un de ses sels à l'exclusion du dichlorhydrate de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine et de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazine.

5 15 - Composés selon la revendication 10 choisis parmi :

- le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine

10 - le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-éthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine

- le dichlorure de 2-diméthylamino-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine

- le trichlorhydrate de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine

15 - le dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(1'-méthyl-6'-quinoléinio)amino]-triazine

- le trichlorhydrate du dichlorure de 2-méthylamino-bis-4,6-[(4'-méthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine

20 - le chlorhydrate du dichlorure de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-méthyl-2'-acridinio)amino]-triazine

- le dichlorure de 2-méthylthio-bis-4,6-[(1'-méthyl-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazine

- le dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine

25 - l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinyl)amino]-triazine

- le dichlorhydrate de N,N'-(4-amino-6-quinaldinyl)urée

- le diodure de N',N'-bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio)pentane-1,5-diamine

- le trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinylo)amino]pyrimidine

5 - le trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinylo)biguanide

16 - Composés selon la revendication 15 choisis parmi :

- l'hydrate de 2-méthylthio-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinylo)amino]-triazine

10 - le dichlorhydrate dihydrate de 2-chloro-bis-4,6-[(4'-diméthylamino-6'-quinaldinylo)amino]-triazine

- le 6-[4-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo]-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-2-méthyl-quinolin-4-ol

- la N6-[4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo]-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinolin-4,6-diamine

15 - la N6-[4-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo]-[1,3,5]triazin-2-yl]-2-méthyl-quinolin-4,6-diamine

- la N6-[4-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-6-méthylsulfanylo]-[1,3,5]triazin-2-yl]-4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-amine

20 17 - Utilisation des composés de la revendication 10 comme produit pharmaceutique à usage humain.

18 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 et d'un autre composé anticancéreux.

25 19 - Associations selon la revendication 18 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et

131  
128

composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques.

5            20 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 et de radiations.

21 - Associations selon l'une quelconque des revendications 18 à 20 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

**ORIGINAL**

132  
129

**TRADUCCION** de la carátula y reivindicaciones anexas a la solicitud de patente francesa No. 0010561 del 11 de agosto de 2000, para el invento denominado: **DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA.**

**REPUBLICA FRANCESA**

**INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

**PATENTE DE INVENCION**

**CERTIFICADOS DE UTILIDAD - CERTIFICADOS DE ADICION**

**COPIA OFICIAL**

El Director general del Instituto de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada de una solicitud de título de Propiedad Industrial depositado en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

Dado en París, el 22 de Noviembre de 2000.

El Director del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División. Firma Ilegible de Martine PLANCHE

**Instituto Nacional de la Propiedad Industrial**

**Establecimiento Público Nacional**

**creado por la Ley No. 41-444 del 19 de abril de 1951**

**Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 París Cedex 08**

**TEL: (1) 53 04 53 04- FAX: (1) 42 93 59 30**

# REIVINDICACIONES

1 - Compuesto que fijan la estructura G-cuádruplex de los telómeros que se caracterizan en que responden a la siguiente fórmula general:

ciclo aromático nitrogenado - NR<sub>3</sub> - reparador - NR', - ciclo aromático en la cual

- El ciclo aromático nitrogenado representa:

- ◊ Una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra) (Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta en C1-C4 y/o

- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o

- ◊ Una benzamidina o

- ◊ Una piridina

- El ciclo aromático representa:

- ◊ Una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra) (Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o

diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta en C1-C4 y/o

- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- ◊ Una benzamidina o
- ◊ Una piridina o
- ◊ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino o alquenilenamino o
- ◊ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos o alquenilenos.
- R3, representa hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4
- El repartidor representa:

◊ Un grupo triazina eventualmente sustituido por un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical tio, oxi o amino ellos mismos eventualmente sustituidos por una o varias cadenas alquilo de cadena corta con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno o

◊ Un grupo carbonilo o

◊ Un grupo  $C(=NH)-NH-C(=NH)$  o

◊ Un grupo alquilediilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono o

◊ Un grupo diazina eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triazina

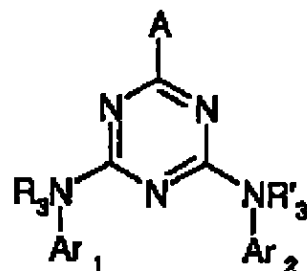
o una de sus sales.

2 - Compuestos según la reivindicación 1 que se caracterizan en que el repartidor se elige entre los grupos triazina o diazina.

3 - Compuestos según la reivindicación 2 que se caracterizan en que los grupos diazinas son pirimidinas.

136  
133

4 - Compuestos según la reivindicación 1 que se caracterizan en que responden a la fórmula (I) a continuación:



En la cual:

- A representa

- Un grupo amino de fórmula NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> en el cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
- Un grupo OR<sub>1</sub> o SR<sub>1</sub> en el cual R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

137  
134

- Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan

1. Cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son idénticos:

- Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina o
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituida por un grupo alquilo en C1-C4.

2. Cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son diferentes:

- Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> o

- Ar<sub>1</sub> representa una de las posibilidades anteriores y Ar<sub>2</sub> representa

❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino o alquenilenamino

❖ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos o alquenilenos

o una de sus sales.

5 - Compuestos según la reivindicación 3 que se caracterizan en que Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> representan un grupo elegido entre los siguientes grupos: 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

6 - Compuestos según la reivindicación 1 que se caracteriza en que los grupos R1 y R2 representan el radical tiometilo, amino,

29  
136

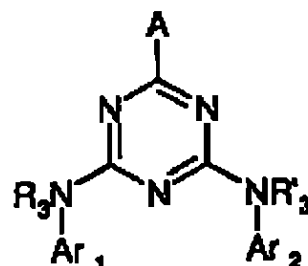
alquilamino o dialquilamino radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono.

7 - Compuestos según la reivindicación 2 que se caracterizan en que A representa un grupo metiltio.

8 - Compuestos de la reivindicación 1 que se caracterizan en que tienen una actividad inhibidora de las telomerasas.

9 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se caracterizan en que tienen una actividad anticancerosa.

10 - Nuevos compuestos que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual

- A representa

- Un grupo amino de fórmula NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> en el cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan o un grupo alquilo

alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o

- Un grupo OR1 o SR1 en el cual R1 representa el hidrógeno o tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

- R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4.

- Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> idénticos o diferentes representan:

1. Cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son idénticos:

- Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o

- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituida por un grupo alquilo en C1-C4.

2. Cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son diferentes:

- Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> o
- Ar<sub>1</sub> representa una de las posibilidades anteriores y Ar<sub>2</sub> representa
  - ❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino o alquenilenamino

139

❖ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos o alquenilenos

o una de sus sales excluyendo el diclorhidrato de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinilo)amino]-triazina y de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazina.

11 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son idénticos, Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> representan un grupo elegido entre los grupos 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino-quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

12 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que R1 y R2 representan el hidrógeno.

13 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que A representa un grupo metiltio.

14 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que cuando Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son diferentes

1. Ar<sub>1</sub> representa:

143  
140

- Un motivo quinoleína sustituido por al menos un grupo  $N(Ra)(Rb)$  en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o
- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina o
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo

2. Ar, representa:

- ❖ Un núcleo tal y como definido anteriormente pero diferente o
- ❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, metoxi, ciano, carbonilamino, guanilo, metiltio, amino, metilamino, dimetilamino, morfolino, alquilenamino o alquenilenamino

145  
141

❖ Un núcleo quinolina, benzimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileo o alquenileno

o una de sus sales excluyendo el diclorhidrato de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinilo)amino]-triazina y de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazina.

15 - Compuestos según la reivindicación 10 elegidos entre:

- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-dimetilamino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina

145  
142

- El triclorhidrato de dicloruro de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-metilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

- El clorhidrato de dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-metil-2'-acridinio)amino]-triazina

- El dicloruro de 2-metiltio-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina

- El diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

- El hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

- El diclorhidrato de N,N'-(4-amino-6-quinaldinil)urea

- El dioduro de N<sup>1</sup>,N<sup>5</sup>- bis(7-cloro-1-metil-4-quinoleinio)pentano-1,5-diamina

- El triclorhidrato pentahidrato de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]pirimidina

- El triclorhidrato dihidrato de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinil)biguanida

156  
143

16 - Compuestos según la reivindicación 15 elegidos entre:

- El hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino)-triazina,
- El 6-[4-(4-amino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-quinolin-6-ol
- La N6-[4-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilo]-2-metil-quinolin-4,6-diamina
- La N6-[4-(4-amino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilo]-2-metil-quinolin-4,6-diamina
- La N6-[4-(4-metoxi-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-il]-4-metoxi-2-metil-quinolin-6-amina

17 - Utilización de los compuestos de la reivindicación 10 como producto farmacéutico para uso humano.

18 - Asociaciones terapéuticas constituidas por un compuesto según la reivindicación 1 y por otro compuesto anticanceroso.

147  
144

19 - Asociaciones según la reivindicación 18 que se caracterizan en que el compuesto anticanceroso se elige entre los agentes alquilantes, los derivados del platino, los agentes antibióticos, los agentes antimicrotúbulos, las antraciclinas, las topoisomerasas de los grupos I y II, las fluoropirimidinas, los análogos de citidina, los análogos de adenosina, las enzimas y compuestos varios tales y como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido transretinóico, la suramina, el irinotecano, el topotecano, la dexrazoxana, la amifostina, el herceptino así como las hormonas estrogénicas, androgénicas.

20 - Asociación terapéutica constituida por un compuesto según la reivindicación 1 y por radiaciones.

21 - Asociaciones según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 que se caracterizan en que cada uno de los compuestos o tratamientos se administra de manera simultánea, separada o secuencial.

ID- 3  
COLO 12457-801-001-7