



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 25874

0

TITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02025074 02000000

Folios: 135 dón

Fecha (DD): 2002-03-21 17:00:21

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
sociedad constituida y existente de
acuerdo con las leyes de Francia.
Dirección: 20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony, Francia.

Teléfono: 546 09 70
E-mail: clientes@camyp.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Antony, Francia.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: Emílio FERRERO
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11
E-mail: caveller@caveller.com
Fax: 217 92 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número: 438.019 TP 31.929

4

INVENTOR(ES)
(72)

1- Patrick MAILLIET
87 rue Dalayrac, 94120 Fontenay Sous
Bois, Francia.
2- Abdelaziz LAOUI
876 Sunset Ridge Road, Bridgewater,
New Jersey 08807, Estados Unidos de
América.
3- Jean-Francois RIOU
2 rue Chebaud, 51100 Reims, Francia.
4- Gilles DOERFLINGER
Résidence Les Millepertuis, Bât. B3,
91940 Les Ulis, Francia.
5- Jean-Louis MERGNY
25 rue Delecluze, 94800 Villejuif,
Francia.
6- Francois HAMY
42 rue Hoffet, 68110 Illzach, Francia.
7- Thomas CAULFIELD
7 rue Raffet, 75016 Paris, Francia.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

5

TITULO (54)

DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE
ANTITELOMERASA

6

Clasificación Internacional (51)

C07D 251/00, A61K 31/53

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR.
FR.

(32) Fecha

23 de marzo de 2001
02 de agosto de 2001

(31) Número de Solicitud

01 03916
01 10370

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

9

Comprobante de pago No. 02-10 438 Por \$ 378 00 oo Fecha: 12 de Febrero de 2002
 Comprobante de pago No. 01-79871 y 02-358 por \$ 108.000.oo Fecha: 20/dic 01 y 8/ene 02
 Comprobante de pago No. 01-79.872 y 02-357 por \$ 108.000.oo Fecha: 20/Dic01 y 8/ene/02

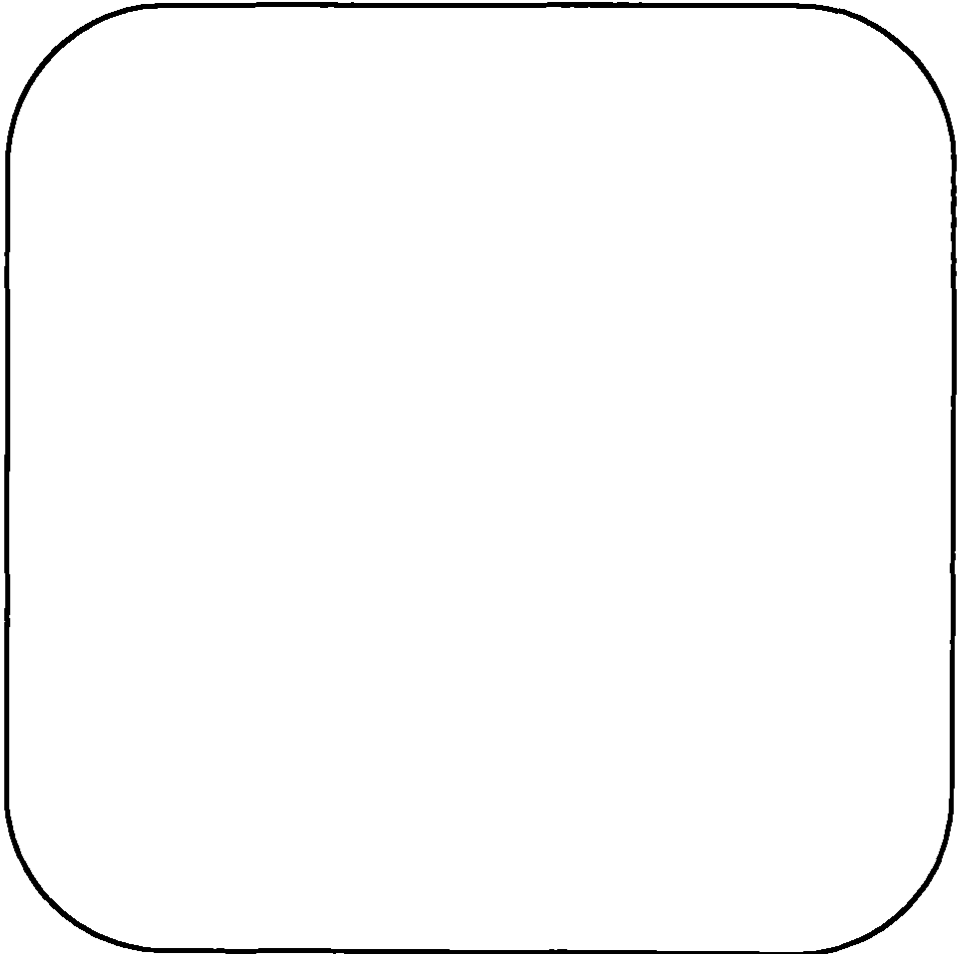
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

N MBRE EMILIO FERRERO

FIRMA.

C C. 438 019 de Usaquén T P.A. 31 929

DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA

La presente invención se relaciona con la terapia del cáncer y se refiere a nuevos agentes anticancerosos dotados de un mecanismo de acción muy particular. También, se refiere a nuevos compuestos químicos así como su aplicación terapéutica en el hombre.

La presente invención se relaciona con la utilización de nuevos compuestos químicos no nucleotídicos que interactúan con estructuras específicas del ácido desoxiribonucleico (ADN) o del ácido ribonucleico (ARN). Estos nuevos compuestos están constituidos de un agente repartidor unido a dos grupos aminoaromáticos. Estos nuevos compuestos son útiles en el tratamiento de los cánceres y actúan especialmente como agentes inhibidores de la telomerasa. Son especialmente útiles para estabilizar el ADN en estructura G-cuádruplex (tétradas de guanines). La aplicación terapéutica de la inhibición de la telomerasa mediante la estabilización de estos G-cuádruplex implica la detención de la mitosis celular y la muerte de las células de división rápida tales como las células cancerosas y eventualmente la inducción de la senescencia de las células cancerosas.

Los compuestos de la presente invención presentan la ventaja, desde el punto de vista terapéutico, de bloquear la telomerasa. Desde el punto de vista biológico, la telomerasa permite agregar secuencias de ADN repetidas del tipo T T A G G G, llamadas secuencias teloméricas, en el extremo del telomero, durante la división celular. Mediante dicha acción, la telomerasa vuelve la célula inmortal. En efecto, en ausencia de esta actividad enzimática, la célula pierde en cada división de 100 a 150 bases, lo cual la vuelve rápidamente senescente. Cuando aparecen células cancerosas de división rápida se observa que estas células tienen telomeros que se mantienen a una

longitud estable durante la división celular. En estas células cancerosas se observó que la telomerasa estaba fuertemente activada y que permitía la adición de motivos repetidos de secuencias teloméricas al extremo del telomero y por consiguiente permitía la conservación de la longitud del telomero en las células cancerosas. Recientemente, se observó que más del 85% de las células cancerosas reaccionaban positivamente en los exámenes para determinar la presencia de telomerasa, mientras que las células somáticas no presentaban esta característica.

De esta manera, la telomerasa es un blanco muy solicitado para tratar las células cancerosas. El primer paso evidente para bloquear la telomerasa ha sido la utilización de estructuras nucleotídicas (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 83(7), 2635-2639). Entre los compuestos no nucleotídicos que se utilizaron en el arte anterior, se puede mencionar los diaminoantraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40 (14), 2113-6) o los dietiloxadibocianinos (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1999 (120) 3261-2).

La patente WO 99/40087 describe la utilización de compuestos que interactúan con las estructuras G-cuádruplex, las cuales son compuestos perilenos y carbocianinos que contienen al menos siete ciclos de los cuales dos son heterociclos.

De manera muy extraña, se observó que las estructuras simples permitían obtener un resultado al menos equivalente con estructuras mucho menos complicadas desde el punto de vista químico. Los compuestos de la presente invención que responden al objetivo buscado, es decir que fijan la estructura G-cuádruplex de ADN o ARN y en particular la estructura G-cuádruplex de los telomeros y por consiguiente presentan una actividad inhibidora de las telomerasas, responden a la siguiente fórmula general:



ciclo aromático nitrogenado – NR_3 – repartidor – NR'_3 – ciclo aromático

en la cual

- el ciclo aromático nitrogenado representa:
 - ◊ una quinoleína o isoquinoleína eventualmente sustituida por al menos un radical elegido entre un grupo $\text{N}(\text{Ra}) (\text{Rb})$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en $\text{C1} - \text{C4}$, y un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en $\text{C1} - \text{C4}$, o
 - ◊ una quinoleína o isoquinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria o
 - ◊ una benzamidina o
 - ◊ una piridina.
- El ciclo aromático representa:
 - ◊ una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un radical elegido entre un grupo $\text{N}(\text{Ra}) (\text{Rb})$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en $\text{C1} - \text{C4}$ y un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en $\text{C1} - \text{C4}$, o

- ◊ una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
 - ◊ una benzamidina, o
 - ◊ una piridina, o
 - ◊ un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógena; 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 por cada grupo alquilo y cuyas partes alquilo pueden formar conjuntamente un ciclo en C3 – C8, nitro; alquilenamino en C1 – C4; alquenilenoamino en C2 – C4;
 - ◊ un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo sea presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1 – C4 o por grupos alquileno en C1 – C4 o alquenileno en C2 – C4.
- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un radical alquilo en C1 – C4
 - el repartidor representa:

- un grupo triacina eventualmente sustituido por un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente o por un radical XR1 (R2) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR1R2, un radical alquilo alineado o ramificado en C1 – C6 para formar alkR1R2, un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1,

con R1 y R2, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; un radical alquilo en C1 – C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1 – C4; un radical piperazinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1 – C4; un radical indazolilo; un radical naftilo; un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1 – C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que cuando XR1R2 representa NR1R2, entonces R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1 – C4 no sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1 – C4 no sustituido

o cuando X representa N o alquilo, R1 y R2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o

bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado, que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina.

o una de sus sales,

siendo todos estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Entre los compuestos definidos anteriormente, se puede mencionar los compuestos caracterizados en que, cuando el uno o ambos de R1 y R2 representa(n) un radical alquilo en C1 C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes, estos radicales se eligen entre el radical amino, el mismo eventualmente sustituido por uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, carboxialquilo, hidroxicarboxialquilo, acilo, naftilo, fenilo y alquilfenilo; el radical trialkilamonio; los radicales hidroxí; alcoxi en C1 C4; tioalcoxi; trifluorometilo; carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1 C4; piperidilo; piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4; morfolinilo; piridilo; naftilo o fenilo, el mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1 C4, halógeno o el radical amino eventualmente sustituido tal y como definido anteriormente.

Entre los compuestos definidos anteriormente, se puede mencionar en particular los compuestos caracterizados en que el repartidor representa:

- un grupo triacino eventualmente sustituido por un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente o por un radical XR₁ (R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂ un radical alquilo alineado o ramificado en C₁ - C₈ para formar alkR₁R₂ un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁,
- con R₁ y R₂, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁ - C₈ eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales amino, alquilamino, dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, alcoxialquilamino, hidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, trialquilamino+, naftilamino, fenilamino, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, hidroxí, alcoxi en C₁ - C₄, tioalcoxi en C₁ - C₄, trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C₁ - C₄, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C₁ - C₄, morfolinilo, piridilo, naftilo o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C₁ - C₄, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinucidino, un radical pirrolidinilo, el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo en C₁ - C₄; un radical piperazinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical

alquilo cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1 – C4; un radical indazolilo; un radical naftilo, un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1 – C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que, cuando XR₁R₂ representan NR₁R₂, entonces R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1 – C4 no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1 – C4 no sustituido

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X, al cual están unidos, un radical elegido entre los siguientes radicales: piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1 – C4, hidroxil, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroiso-quinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcóxialquilo, hidroxil y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo,

- o un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina.

o uno de sus sales,

siendo estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Entre los compuestos definidos anteriormente, se puede mencionar los compuestos caracterizados en que XR₁(R₂) es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R₁ y R₂ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C₁-C₄, eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino o fenilo y el otro de R₁ y R₂ se elige entre los valores definidos para R₁ y R₂ a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, bien sea R₁ y R₂ forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unido un radical piperazinilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo con alcoxi, pirrolidinilalquilo, cicloalquilo en C₃ – C₈, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, furilcarbonilo, furfurilcarbonilo, quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C₁-C₄, hidroxil, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxil y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo, eventualmente sustituido por alquilo;

La presente invención tiene por objeto los compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de los telómeros caracterizados en que responden a la fórmula general tal y como se define anteriormente.

De esta manera, la presente invención se relaciona con los compuestos tales como definidos anteriormente caracterizados en que responden a la siguiente fórmula general.

ciclo aromático nitrogenado – NR_3 – repartidor - NR'_3 – ciclo aromático

en la cual

- el ciclo aromático nitrogenado representa:
 - ◊ una quinoelina eventualmente sustituida por al menos un grupo $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en C1-C4, o
 - ◊ una quinoelina que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
 - ◊ una benzamidina, o
 - ◊ una piridina
- el ciclo aromático representa:
 - ◊ una quinoelina eventualmente sustituida por al menos un grupo $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en C1-C4, o

- ◊ una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
 - ◊ una benzamidina, o
 - ◊ una piridina, o
 - ◊ un núcleo fenilo eventualmente sustituido 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 por cada grupo alquilo y cuyas partes alquilo pueden formar conjuntamente un ciclo en C3-C8, nitro, alquilenamino en C1-C4, alquenilenamino en C2-C4,
 - ◊ un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo sea presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquenileno en C2-C4.
- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representa independientemente el uno del otro el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4
 - El repartidor representa:
 - un grupo triacino eventualmente sustituido por un radical XR1(R2) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR1R2, un

radical alquilo alineado ramificado en C1-C6 para formar alkR1R2, un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1,

con R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4, el trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinucidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1-C4

siendo entendido que R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido o cuando X representa N o alquilo, R1 y R2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina

o una de sus sales,

14

siendo estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Se entiende en el sentido de la fórmula anterior por ciclo aromático nitrogenado, un heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno o un grupo aromático que no tiene heteroátomo en el ciclo pero que contiene al menos un átomo de nitrógeno en una cadena hidrocarbonada unida al ciclo como por ejemplo una cadena guanidino o guanilo.

El ciclo aromático representa especialmente un radical quinaldino, quinoleíno, benzamidino, piridino y fenilo tales y como definidos anteriormente y eventualmente sustituidos como se indica anteriormente.

Como ciclo en C3-C8 que pueden formar las partes alquilas de los radicales dialquilamino definidos anteriormente, se puede mencionar por ejemplo los ciclos aziridino, azetidino, pirrolidino, oxazolidino, tiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o también azepino.

En los productos anteriores y a continuación, los radicales químicos tienen sus sentidos usuales que se encuentran en los documentos del técnico en la materia y en particular responden a las siguientes definiciones:

- el término radical alquilo designa radicales alineados o ramificados especialmente los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y también heptilo, octilo nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición alineadas o ramificadas.

- el término radical alcoxi designa radicales alineados o ramificados en particular los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi alineado, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi así como sus isómeros de posición alineados o ramificados,

- el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, flúoro, bromo o yodo, en particular de cloro y flúoro,

- el término radical cicloalquilo designa los radicales ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo y también los radicales cicloheptilo y ciclooctilo,

- el término alquilfenilo designa un radical fenilo sustituido por uno o varios radicales alquilo tales como definidos anteriormente alineados o ramificados preferiblemente con máximo 4 átomos de carbono,

- los términos NH(alk) y N(alk)(alk) designan un radical amino sustituido respectivamente por uno o dos radicales alquilo, siendo tales radicales alquilo alineados o ramificados y preferiblemente con máximo 4 átomos de carbono,

- el término acilamino designa los radicales $-C(O)-NH_2$, $-C(O)NH(alk)$ y $N(alk)(alk)$ en los cuales N(alk)(alk) tienen el significado indicado anteriormente,

- el término acilo designa un radical $R-C(O)-$ en el cual R representa un radical elegido entre el átomo de hidrógeno, los radicales alquilo alineados o ramificados que contienen máximo 8 átomos de carbono o un radical carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado, elegido por ejemplo entre los ciclos definidos anteriormente aromáticos o no aromáticos: de esta manera, el término acilo designa por ejemplo los radicales formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, benzoilo,

pirrolidinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, furilcarbonilo o furfurilcarbonilo.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden ser salificados o esterificados por las agrupaciones varias conocidos por el técnico en la materia entre los cuales se puede citar por ejemplo:

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como por ejemplo un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como por ejemplo la metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris (hidroximetil) amino metano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, benzilamina, procaina, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina.

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxi carbonilo tal y como por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo o benziloxycarbonilo, pudiendo ser estos radicales alquilo sustituidos por radicales elegidos por ejemplo entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo como por ejemplo en las agrupaciones clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, benzilo o fenetilo.

Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser por ejemplo las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maléico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoilmonosulfónicos tales y como por ejemplo el ácido

metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico los ácidos alcoildisulfónicos tales como por ejemplo ácido metanodisulfónico, el ácido alfa, beta-etano-disulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como el ácido benzenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula (I) son en particular sales utilizables, no tóxicas: tales sales de los productos de fórmula (I), tal como definida anteriormente, se pueden obtener por medio de los métodos comunes conocidos por el técnico en la materia, por ejemplo combinando un compuesto de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico o una base en un disolvente o dispersante o a partir de otra sal mediante intercambio de cationes o aniones.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de compuestos con las mismas fórmulas desarrolladas pero cuyos distintos grupos están dispuestos diferentemente en el espacio, tales como en particular en ciclohexanos monosustituídos cuyo sustituyente puede encontrarse en posición axial o ecuatorial y las distintas conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a los diferentes arreglos espaciales de sustituyentes fijados, bien sea sobre uniones dobles, bien sea sobre ciclos que a menudo se llaman isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio, por consiguiente se refiere al conjunto de los compuestos anteriormente señalados.

La presente invención tiene en particular por objeto los compuestos tales y como definidos anteriormente, caracterizados en que el repartidor representa:

- un grupo triacino eventualmente sustituido por un radical XR₁(R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂, un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁,

con R₁ y R₂ idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁-C₈ eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C₁-C₄, por un radical pirrolidinilo, piridilo o por un radical fenilo; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C₁-C₄

siendo entendido que R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C₁-C₄ no sustituido,

o cuando X representa N, R₁ y R₂ forman, conjuntamente con X al cual están unidos, un radical piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo,

- un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina.

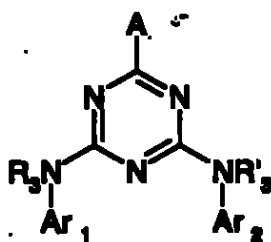
o una de sus sales,

siendo estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La presente invención tiene en particular por objeto los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que los grupos tiacinos son pirimidinos o quinazolinós.

Más especialmente, la invención tiene por objeto los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que XR1(R2) es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R1 y R2 representa el átomo de hidrógeno y el otro de R1 y R2 se elige entre los valores definidos para R1 y R2, bien sea R1 y R2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo, pirrolidinilo, piperidilo o morfolino.

La presente invención se refiere especialmente a los compuestos tales y como definidos anteriormente, caracterizados en que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual:

A representa un radical XR1(R2) en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C1-C6 para formar uno de los siguientes radicales:

NR1R2 con R1 y R2, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; un alquilo en C1-C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; un ciclo aromático tal y como definido

anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4; un radical piperazinilo el mismo sustituido por un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical indazolilo; un radical naftilo; un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1-C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que cuando XR₁R₂ representa NR₁R₂, entonces R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado con eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo OR₁ o SR₁ en el cual R₁ tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R₁ no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, o
- un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R₁ R₂ tales y como definidos anteriormente.

- R³ y R'³, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan

* cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

- una estructura 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 en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la 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

* cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes

- Ar₁ y Ar₂ representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar₁ y Ar₂, o

- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa:

* un núcleo fenilo eventualmente sustituido 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 por cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4, o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

* un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que contiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo sea presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

o una de sus sales, siendo éstos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La presente invención se relaciona en particular con los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que, cuando el uno o ambos de R_1 y R_2 representa(n) un radical alquilo en C1-C8 eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes, estos radicales se eligen entre el radical amino el mismo eventualmente sustituido por uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, carboxialquilo, hidroxicarboxialquilo, acilo, naftilo, fenilo y alquilfenilo; el radical trialquilamonio; los radicales hidroxí; alcoxi; tioalcoxi; trifluorometilo; carboxi libre, salificado, esterificado o

amidificado; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4; piperidilo; piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquil en C1-C4; morfolinilo; piridilo; naftilo o fenilo el mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1-C4, halógeno o el radical amino eventualmente sustituido como definido anteriormente.

De esta manera, la presente invención se refiere a los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que $XR_1(R_2)$ es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R1 y R2 representa el átomo de hidrógeno y el otro de R1 y R2 se elige entre los valores definidos por R1 y R2, bien sea R1 y R2 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un radical piperazinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolinilo, diazepino o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolefno, siendo eventualmente todos estos radicales sustituidos por uno o varios radicales.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que A representa un ciclo aromático tal y como definido anteriormente o un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR_1R_2 , un radical alquilo alineado o ramificado en C1-C8 para formar $alkR_1R_2$, un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1,

con R1 y R2 idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales amino, alquilamino, dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, alcoxialquilamino, hidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, triaquilamonio, naftilamino, fenilamino, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino, hidroxí, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4,

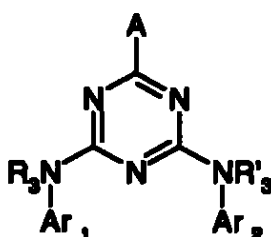
trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4, morfolinilo, piridilo, naftilo, o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1-C4, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical piperazinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo, un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical indazolilo; un radical naftilo, un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1-C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que cuando XR_1R_2 representa NR_1R_2 , entonces R_1 y R_2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituidos y R_1 y R_2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R_1 y R_2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical elegido entre los siguientes radicales: piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxil, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilino; diazepino eventualmente sustituido alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxil y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo.

De esta manera, la presente invención se relaciona con los compuestos tal y como definidos anteriormente caracterizados en que XR1(R2) es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R1 y R2 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino o fenilo y el otro de R1 y R2 se elige entre los valores definidos para R1 y R2 a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, bien sea R1 y R2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo con alcoxi, pirrolidinilalquilo, cicloalquilo en C3-C8, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, furilcarboxilo, furfuricarbonilo y quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxilo, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxilo y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo.

De esta manera, la presente invención se refiere a los compuestos definidos anteriormente que fijan la estructura G-cuádruplex de los telómeros caracterizados en que responden a la fórmula (I) anterior:



en la cual:

A representa un radical XR₁(R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C1-C8 para formar uno de los siguientes radicales:

NR₁R₂ con R₁ y R₂ idénticos y diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1-C4,

siendo entendido que R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1- C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo OR₁ o SR₁ en cual R₁ tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R₁ no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, o**

- un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R1R2 tal y como definidos anteriormente.
- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4.
- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

1. cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

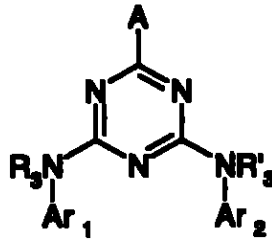
- una estructura quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee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

2. cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes:

- Ar_1 y Ar_2 representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar_1 y Ar_2 , o
- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa
 - * un núcleo fenilo eventualmente sustituido 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 en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4, o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,
 - * un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo, siempre y cuando al menos un heteroátomo este presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

o una de sus sales, siendo estos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La presente invención también se refiere a los nuevos compuestos caracterizados en que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual:

A representa un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C1-C6 para formar uno de los siguientes radicales:

- NR_1R_2 con R_1 y R_2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático, tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1-C4,

siendo entendido que R_1 y R_2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R_1 y R_2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R_1 y R_2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10

eslabones saturado o insaturado que contienen eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- **un grupo OR1 o SR1 en el cual R1 tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, o**

- **un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R1 R2, tales y como definidos anteriormente, o**

- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4,

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

*** cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:**

- **una estructura 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 en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o**
- **una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o**
- **una benzamidina, o**

- una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido por un grupo alquilo en C1-C4

***cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:**

- Ar_1 y Ar_2 representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar_1 y Ar_2 , o

- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa

* un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación 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 por cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4 o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

* un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo este presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

o una de sus sales, siendo estos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La presente invención se refiere en particular a los compuestos de fórmula (I) tal y como definida anteriormente en la cual A representa un radical XR₁(R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂, un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁ como sigue:

- NR₁R₂ con R₁ y R₂ idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁-C₈ eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C₁-C₄, por un radical pirrolidinilo, piridilo o por un radical fenilo; un ciclo aromático tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical, un radical pirrolidinilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C₁-C₄,

siendo entendido que R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C₁-C₄ no sustituido,

o cuando X representa N, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo,

- o un grupo OR₁ o SR₁ en el cual R₁ tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R₁ no representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido.

La presente invención se refiere más exactamente a los compuestos de fórmula (I) tal y como definida anteriormente, en la cual cuando A representa NR₁R₂, bien sea el uno de R₁ y R₂ representa el átomo de hidrógeno y el otro de R₁ y R₂ se elige entre los

valores definidos para R1 y R2, bien sea R1 y R2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo, pirrolidinilo, piperidilo o morfolinilo.

La presente invención se refiere más exactamente aún a los compuestos de fórmula (I) tal y como definida anteriormente en la cual el grupo A representa:

bien sea un radical amino sustituido por un radical 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; piridilo; fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; alquilo en C1-C4 sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C2-C4, por un radical pirrolidinilo o por un radical fenil, radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono; un radical pirrolidinilo; un radical piperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo en C1-C4; o un radical quinuclidino,

bien sea un radical pirrolidinilo, un radical morfolino o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

bien sea un radical O-fenilo, O-piridilo, o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

Entre los compuestos definidos anteriormente, se menciona en particular los compuestos caracterizados en que, Ar₁ y Ar₂ 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; o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

Entre los compuestos definidos anteriormente, también se menciona en particular los compuestos caracterizados en que, el grupo A representa:

bien sea un radical amino sustituido por un radical 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; piridilo; fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; alquilo en C1-C4 sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino, (fenil)(alquil)amino; (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C2-C4, por un radical pirrolidinilo o un radical fenilo, radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono; un radical pirrolidinilo; un radical piperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo en C1-C4; o un radical quinuclidino,

bien sea un radical pirrolidinilo, un radical morfolino o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

bien sea un radical O-fenilo, O-piridilo o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

Entre los compuestos definidos anteriormente, también se menciona en particular los compuestos caracterizados en que, cuando Ar_1 y Ar_2 son idénticos, Ar_1 y Ar_2 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.

Entre los compuestos definidos anteriormente, se menciona en particular los compuestos caracterizados en que, cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

1. Ar_1 representa:

- una estructura 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 en C1-C4 o un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
- una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amino, o
- una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo anillo o heteroanillo,

2. Ar_2 representa:

- * un núcleo tal y como definido anteriormente pero diferente, o
- * un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógeno, metoxi, ciano, carbonilamino, guanilo, metiltio, amino, metilamino, dimetilamino, morfolino, alquilenoamino, en C1-C4 o alquenilenoamino en C2-C4,

- * un núcleo quinolinio, benzimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina, eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquilenos en C2-C4.

Entre los compuestos definidos anteriormente se menciona más especialmente los compuestos caracterizados en que A representa un radical amino sustituido por un radical elegido entre los siguientes grupos: los radicales 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo; los radicales alquilo en C1-C4 sustituidos por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, pirrolidinilo o piridilo; o el radical quinuclidino.

Entre los compuestos definidos anteriormente, también se menciona los compuestos caracterizados en que A representa bien sea un radical amino sustituido por un radical piridilo; fenilo, eventualmente sustituido por un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; un radical piperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo en C1-C4, o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4.

Se menciona en particular los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que A representa un radical O (o S)-ciclo aromático o un radical O (o S)-alquilo, con alquilo eventualmente sustituido.

Entre los compuestos definidos anteriormente aún se menciona los compuestos caracterizados en que A representa un radical O-fenilo, O-piridilo o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

Es claro que los motivos quinoleíños pueden ser sustituidos por cualquier otro grupo que no interviene en la aplicación en cuestión. De esta manera, se incluyen en la definición de los grupos quinoleíños los grupos acrídinos o isoquinoleíños o quinazolinós o quinoxalínós o ftalazínós o benzotiacínós o benzoxazínós o fenoxazínós o fenotiacínós.

Entre los compuestos de fórmula (I) anterior, se prefiere los que incluyen 2 heterocíclós elegidos entre los grupos 4-aminoquinolilo, 4-aminoquinolinio o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

Entre los productos preferidos tales y como definidos anteriormente, se puede mencionar los productos de los ejemplos 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 y 33, de la tabla 1 a continuación que por consiguiente corresponden respectivamente a los compuestos cuyos nombres son los siguientes:

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 1)
- el 2,4,6-tris-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 2)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 11)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinoclidin-3-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 17)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 19)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 20)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)metilamino-[1,3,5]triacina (ejemplo 27)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-fenoxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 29)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 31)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridina-4-il)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 32)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(fenilmetil)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 33)

Entre los productos preferidos de la presente invención tales y como definidos anteriormente, se puede mencionar en particular los productos de la tabla 1 a continuación que corresponden a los compuestos cuyos nombres son los siguientes:

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 1)

- el 2,4,6-tris-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 2)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 11)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 20)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 115)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triacina (ejemplo 128)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]triacina (ejemplo 134)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(2-dipropilamino-etil)piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 137)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[[1-2-(2-hidroxi-etil)oxi-etil]piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 141)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[2(S)-(pirrolidin-1-il)metil-pirrolidin-1-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 149)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triacina (ejemplo 133)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-homopiperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 135)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 136)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-metil-amino]-[1,3,5]triacina (ejemplo 138)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propil-homopiperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 139)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(piridin-4-il)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 144)

Entre los productos preferidos de la presente invención tales y como definidos anteriormente, se puede mencionar en particular los productos de la tabla 1 a continuación que corresponden a los compuestos cuyos nombres son los siguientes:

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 20)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triacina (ejemplo 133)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-homopiperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 135)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 136)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-metil-amino]-[1,3,5]triacina (ejemplo 138)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propil-homopiperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 139)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(piridin-4-il)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 144)

Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de la fórmula (I) como producto farmacéutico de uso humano.

Muy particularmente, la presente invención tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo un producto de fórmula (I) tal y como definida anteriormente.

Muy particularmente, la presente invención tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo un producto de fórmula (I) de la tabla 1 a continuación.

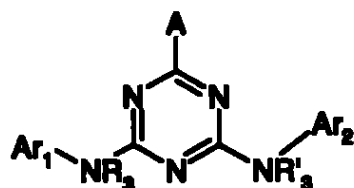
Muy particularmente, la presente invención tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo un producto de fórmula (I) elegido entre aquellos cuyos nombres se mencionan anteriormente.

Por consiguiente, la invención se extiende a las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo al menos uno de los medicamentos tales y como definidos anteriormente.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, parenteral o local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o mediante inyección vía intravenosa o intramuscular.

Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y presentarse bajo todas las formas farmacéuticas comúnmente utilizadas en medicina humana como por ejemplo los comprimidos comunes o con forma de gragea, las píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles; se preparan según los métodos usuales. El principio activo puede ser incorporado a los excipientes habitualmente utilizados en estas composiciones farmacéuticas, tales y como el talco, la goma arábica, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos, los glicoles, los distintos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, los productos conservadores.

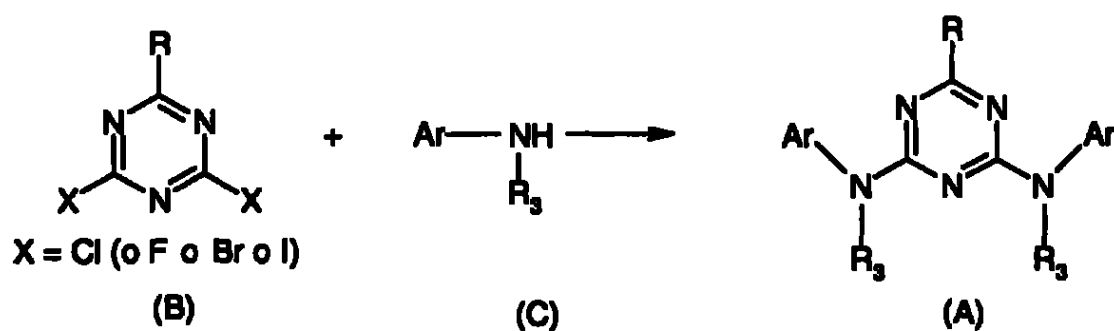
Los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I):



Se describen a continuación.

Método general 1

Según un primer procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) en los cuales Ar_1 y Ar_2 por una parte y R_3 y R'_3 por otra parte son idénticos y definidos tal como anteriormente y R representa un átomo de halógeno tal y como cloro o flúoro, una función amino, alquilamino o dialquilamino cuyas partes alquilas alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbono alquiloxi o alquiltio cuyas partes alquilas alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbono alquiloxi o alquiltio cuyas partes alquilas alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbono se pueden obtener mediante aminación de una dihalógenotriacina, muy generalmente una dicloro-s-triacina, de fórmula general (B) en la cual A es definido como anteriormente por una amina aromática o heteroaromática de fórmula general (C) en la cual Ar se define como anteriormente, operando según el esquema 1:



Esquema 1

Cuando A representa un átomo de halógeno, se recomienda hacer reaccionar la 2,4,6-trihalógeno-s-triacina correspondiente de fórmula general (B) con la amina aromática o heteroaromática ArNHR_3 de fórmula general (C).

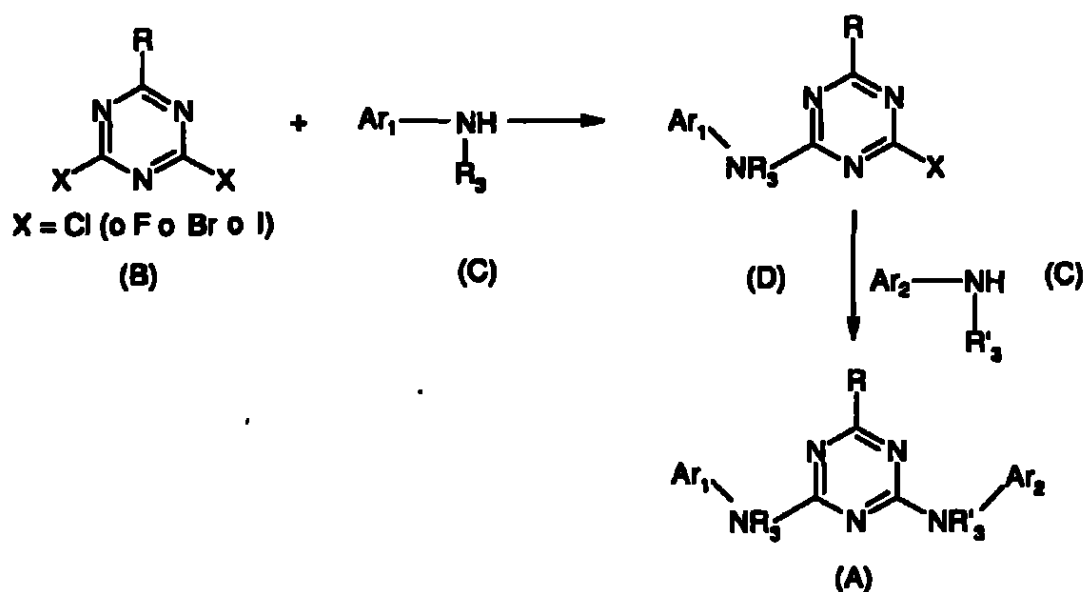
Generalmente, se opera condensando una mol de dihalógeno-s-triacina o trihalógeno-s-triacina con 2 moles de amina aromática o heteroaromática. La reacción se produce en un medio inerte en las condiciones de la reacción. Entre los disolventes inertes se puede mencionar la acetona eventualmente acuosa o un alcohol eventualmente acuoso como el etanol o un disolvente halogenado tal y como el diclorometano o un éter tal y como el óxido de dietilo o el dioxano o un disolvente aprótico polar tal y como DNF, el DMSO o la NMP. Se opera preferiblemente a una temperatura comprendida entre los 20°C y a reflujo, en presencia especialmente de una base orgánica tal y como la trietilamina o mineral tal y como la sosa o el carbonato de sodio y potasio. También, es posible no utilizar ninguna base durante la reacción de aminación y de aislar un clorhidrato del producto de fórmula general (A) cuya base puede luego ser liberada.

Los dihalógeno o trihalógeno-s-triacinas de fórmula general (B) son bien sea comerciales o conocidos y se pueden obtener en las condiciones descritas en la literatura.

Las aminas aromáticas o heteroaromáticas de fórmula general C9 son bien sea conocidas o pueden ser preparadas fácilmente mediante los métodos conocidos de síntesis de aminas aromáticas o heteroaromáticas.

Cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes, la triacina de fórmula general A se puede obtener mediante desplazamiento secuencial de los átomos de halógeno, muy

generalmente, átomos de cloro, productos de fórmula general (B) por las aminas Ar_1NHR_3 luego $Ar_2NHR'_3$ de fórmula general (C) según el esquema 2:



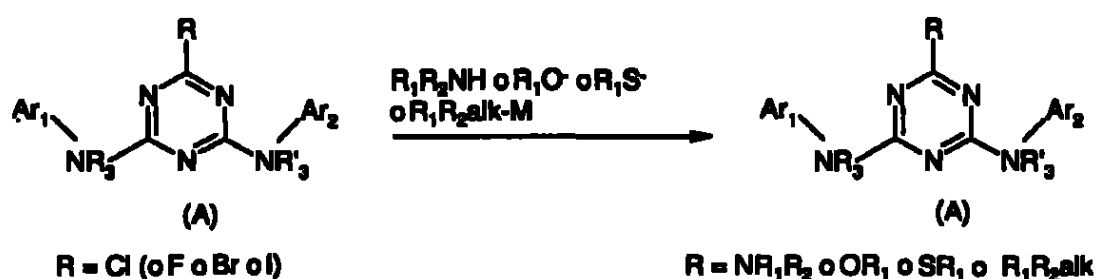
Esquema 2

Generalmente, se opera con 1 mol de diahalógeno-s-triacina o trihalógeno-s-triacina y 1 mol de amina Ar_1NHR_3 . Es preferible operar en un disolvente inerte tal y como la acetona eventualmente acuosa, o un alcohol eventualmente acuoso como el etanol, o un disolvente halogenado, tal y como el diclorometano, o un éter tal y como el óxido de dietilo o el dioxano, o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF, el DMSO o la NMP. Según una mejor manera de aplicar la invención, se opera a una temperatura comprendida entre los 20°C y los 50°C. Luego, se agrega 1 mol de amina $Ar_2NHR'_3$ al producto de fórmula general (D), es cual eventualmente puede ser aislado. En particular, se opera a una temperatura comprendida entre los 50°C y el reflujo.

Ventajosamente, se puede operar en las condiciones descritas en J. Fluor. Chem., 1988, 39(1), 117-123.

Método general 2

Según un segundo método, los productos de fórmula general (A), en los cuales el Ar_1NHR_3 y $Ar_2NHR'_3$ son definidos tales y como anteriormente y R representa a un grupo NR_1R_2 o OR_1 o SR_1 o $alkR_1R_2$, también pueden ser preparados mediante desplazamiento nucleófilo de un átomo de halógeno, en general un átomo de cloro de un producto de fórmula general (A) en el cual R representa un átomo de halógeno según el esquema 3:



Esquema 3

Generalmente, se opera condensando 1 mol de producto de fórmula general (A) en el cual R representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, con 1 mol de amina R_1R_2NH o de alcoholato R_1O^- o de tioalcoholato R_1S^- o de organometálico R_1R_2alkM , pudiendo M representar por ejemplo el magnesio o el litio o el zinc. La reacción se produce en medio inerte en las condiciones de la reacción. Entre los disolventes inertes se puede citar la acetona eventualmente acuosa o un alcohol eventualmente acuoso como el etanol o un disolvente halogenado tal y como el diclorometano, o un éter tal y como el óxido de dietilo o el dioxano o el tetrahidrofurano, siendo entendido que estos éteres son disolventes utilizables cuando se utiliza un organometálico R_1R_2alkM o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF, el DMSO o la NMP. Cuando el grupo entrante representa un grupo R_1R_2NH se opera preferiblemente a una temperatura comprendida entre los 20°C y el reflujo, en presencia

especialmente de una base orgánica tal y como la trietilamina o mineral tal y como la sosa o el carbonato de sodio o potasio. También es posible no utilizar ninguna base durante la reacción de aminación y aislar un clorhidrato del producto de fórmula general (A), cuya base luego puede ser liberada. Cuando el grupo entrante representa un grupo $R1O^-$ o $R1S^-$, se opera preferiblemente con un alcoholato o tioalcoholato alcalino o alcalinoterroso, tal y como una sal de sodio o potasio o litio o amonio o cesio o bario, en un disolvente aprótico polar tal y como el DMF, el DMSO o la NMP, a una temperatura comprendida entre los 50°C y el reflujo. Cuando el grupo entrante representa un grupo $R1R2alk$, se opera muy preferiblemente en un éter como el óxido de dietilo o el dioxano o el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida -70°C y el reflujo del medio de reacción.

Se entiende que las s-triacinas de fórmula general se pueden obtener bajo la forma de librerías, aplicando los métodos descritos en los esquemas 1, 2 o 3 en química paralela y/o combinatoria en fase líquida o en fase sólida, siendo entendido que, cuando se trabaja en fase sólida cualquiera de los reactivos se fija previamente sobre un soporte sólido, elegido en función de la reacción química puesta en juego, y que a dicha reacción química le sigue una operación de separación del producto de la reacción del soporte sólido.

La presente invención se relaciona también con las composiciones terapéuticas que contienen un compuesto según la invención, en asociación con un soporte farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse bajo la forma sólida, líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas, se puede citar los polvos, las cápsulas, los comprimidos. Entre las formas orales, también se puede incluir las formas sólidas protegidas con respecto al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos en particular en soportes minerales como los fosfatos, carbonatos o soportes orgánicos como la lactosa, las celulosas, el almidón o los polímeros. Las formas líquidas están constituidas de soluciones de suspensiones o dispersiones. Como soporte dispersivo, contienen bien sea agua, o un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensoactivos y disolventes o agentes formadores de complejos y disolventes.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será ajustada por el médico en función en la vía de administración del paciente y del estado del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o mezclados por otros productos anticancerosos. Entre las posibles asociaciones, se puede citar:

- Los agentes alquilantes y especialmente la ciclofosfamida, el melfalan, la ifosfamida, el clorambucilo, el buzulfan, el tiotepa, la prednimustina, la carmustina, la lomustina, la semustina, la esteptozotocina, la decarbacina, la temozolomida, la procarbazona y la exametilmelamina,
- Los derivados del platino como en particular el cisplatino, el carboplatino o el oxaliplatino,
- Los agentes antibióticos como especialmente la bleomicina, la mitomicina, la dactinomicina,

- Los agentes antimicrotúbulos como en particular la vinblaztina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, los taxóides (paclitaxel y docetaxel),
- Las antraciclinas como en particular la doxorubicina, la daunorubicina, la idarubicina, la epirubicina, la mitoxantrona, la lodoxantrona,
- Las topoisomeras de los grupos I y II, tales y como la etoposida, la teniposida, la amsacrina, el irinotecan, el topotecan y el tomudex,
- Las fluoropirimidinas tales y como el 5-fluorouracilo, el UFT, la floxuridina,
- Los análogos de citidina tales y como 5-azacitidina, la citarabina, la gemcitabina, las 6-mercaptopurina, las 6-tioguanina,
- Los análogos de adenosina tales y como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina,
- El metotrexato y el ácido folínico,
- Las enzimas y compuestos varios tales y como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido trasretinóico, la suramina, el dexrazoxano, la amifostina, el herceptin, así como las hormonas estrogénicas, androgénicas,
- Los agentes antivasculares tales y como los derivados de la combretastatina o de la colchicina y su prodroga.

También es posible asociar a los compuestos de la siguiente invención un tratamiento por radiaciones. Estos tratamientos pueden ser administrados en forma simultánea, separada, secuencial. El médico deberá ajustar el tratamiento según el estado el paciente.

La actividad de estabilización de los G-cuádruplex se puede determinar mediante un método que utilice la formación de un complejo con la fluoresceína cuyo protocolo experimental se describe a continuación.

Oligonucleótidos

Todos los oligonucleótidos modificados o no, fueron sintetizados por Eurogentec S.A., Seraing, Bélgica. El oligonucleótido FAM + DABCYL tiene la referencia catálogo OL-0371-0802. Tiene la secuencia: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG que corresponde a 3.5 repeticiones del motivo telomérico humano (segmento rico en G). La fluoresceína esta pegada al extremo 5', el DABCYL al extremo 3' por los brazos químicos descritos por Eurogentec. Se verifica la concentración de las muestras mediante la espectrofotometría, al registrar el espectro de absorbencia entre 220 y 700 nm y utilizando el coeficiente de extinción molar suministrado por el proveedor.

Tapones

Todas las experiencias se realizaron en un tapón cacodilato de sodio 10 mM pH 7.6 que contiene 0.1 M de cloruro de litio (o cloruro de sodio). Se verificó previamente la ausencia de contaminación fluorescente en el tapón. A la concentración final de 0.2 μ M se agrega el oligonucleótido fluorescente.

Estudio de fluorescencia

Todas las medidas de fluorescencia se efectuaron sobre un aparato Spex Fluorolog DM1B, utilizando un ancho de raya de excitación de 1.8 nm y un ancho de raya de emisión de 4.5 nm. Las muestras se colocan en una cubeta de cuarzo micro de 0.2 x 1 cm. La temperatura de la muestra se controla por medio de un baño de maría externo. El oligonucleótido solo fue analizado a 20, 30, 40, 50, 60, 70 y 80°C. Los espectros de emisión se registran utilizando una longitud de onda de excitación de 470 nm. Los espectros de excitación se gravan utilizando bien sea 515 nm o 588 nm como longitud de onda de emisión. Los espectros se corrigen de la respuesta del instrumento mediante curvas de referencia. Se observa una extinción importante (80-90%) de la fluorescencia, de la fluoresceína a la temperatura ambiental, coincidiendo con un repliegue intramolecular del oligonucleótido a 20°C bajo la forma de un G-cuádruplex, lo cual induce una yuxtaposición de sus extremos 5' y 3', respectivamente unidos a la fluoresceína y al DABCYL. Dicha yuxtaposición conlleva un fenómeno ya descrito de extinción de fluorescencia utilizado por los "Molecular Beacons".

T_m en fluorescencia

Previamente, se prepara una solución patrón de oligonucleótido con una concentración en segmento de 0.2 µM en un tampón 0.1 M LiCl 10 mM cacodilato pH 7.6, se calienta brevemente a 90°C y se enfría lentamente a 20°C, luego se reparte por alícuotas de 600 µl en las cubas de fluorescencia. Luego, se agregan y se mezclan 3 µl de agua (para el control) o 3 µl del producto que se quiere analizar (patrón a 200 µM, concentración final 1 µM). Luego se dejan incubar las muestras durante al menos 1

hora a 20°C antes de cada medida. La utilización de tiempos de incubación más largos (hasta 24 horas) no influye sobre el resultado obtenido.

Cada experiencia sólo permite la medición de una muestra. Primero, este último se incuba a una temperatura inicial de 20°C, la cual se lleva a los 80°C en 38 minutos, se deja 5 minutos a los 80°C, luego se enfría a 20°C en 62 minutos. Durante este tiempo, la fluorescencia se mide simultáneamente en dos longitudes de onda de emisión (515 nm y 588 nm) utilizando 470 nm como longitud de onda de excitación. Se efectúa una medición cada 30 segundos. Se registra la temperatura de baño de maría en paralelo y se reconstituye el perfil de fluorescencia en función de la temperatura a partir de estos valores. Luego, se normalizan los perfiles de fluorescencia entre los 20°C y los 80°C y la temperatura para la cual la intensidad de emisión a 515 nm es el promedio de aquellas de alta y baja temperatura se llama T_m. En estas condiciones, el T_m de la muestra de referencia sin adición de producto es de 44°C en un tapón Cloruro de Litio. Se lleva esta temperatura a más de 55°C en un tapón de Cloruro de Sodio. La adición de un compuesto que estabiliza el G-cuádruplex induce un aumento del T_m. Se considera que ese aumento es significativo cuando es superior a 3°C.

La actividad biológica antitelomerasa se determina mediante el siguiente protocolo experimental:

Preparación del extracto enriquecido en actividad telomerasa humana

La línea de leucemia HL60 se obtiene ante el ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Las células se cultivan en suspensión en un medio RPMI 1640, el cual contiene L-Glutamina al 2 mM, Penicilina 200 U/ml, estreptomycin 200

$\mu\text{g/ml}$, gentamicina $50 \mu\text{g/ml}$ y con una adición del 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor.

Se centrifuga una alícuota de 10^5 células a $3000\times g$ y se quita la parte flotante. Se vuelve a suspender la base de células mediante varias tomas de pipeta sucesivas en $200 \mu\text{l}$ de tapón de lisis que contiene CHAPS 0.5%, Tris-HCl-pH 7.5 10 mM , MgCl_2 1 mM , EGTA 1 mM , β -mercaptoetanol 5 mM , PMSF 0.1 mM y glicerol 10% y se conserva en el hielo durante 30 minutos. Se centrifuga el lisado obtenido a $16.000\times g$ durante 20 minutos a 4°C y se recupera $160 \mu\text{l}$ de la parte flotante. Se efectúa la dosificación de las proteínas del extracto mediante el método de Bradford. Se conserva el extracto a -80°C .

Dosificación de la actividad telomerasa

Se determina la inhibición de la actividad telomerasa mediante un protocolo de extensión del oligonucleótido TS ($5'\text{AATCGTTTCGAGCAGAGTT}^3$) en presencia de un extracto celular enriquecido en actividad telomerasa y de los compuestos que se agregan a diferentes concentraciones (10 , 1 , 0.1 y $0.01 \mu\text{M}$). A la reacción de extensión, le sigue una amplificación PCR de los productos de extensión con la ayuda de los oligonucleótidos TS y CXext ($5'\text{GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA}^3$).

El medio de reacción se prepara de acuerdo con la siguiente composición:

Tris HCl pH 8.3	20 mM
MgCl ₂	1.5 mM
Tween 20	0.005% (P/V)
EGTA	1 mM

dATP	50 μM
dGTP	50 μM
dCTP	50 μM
dTTP	50 μM
Oligonucleótido TS	2 μg/ml
Oligonucleótido CXext	2 μg/ml
Suero Albúmina bovina	0.1 mg/ml
Taq DNA polimerasa	1 U/ml
alfa 32 P dCTP (3000 Ci/mmol)	0.5 μl
Extracto telomerasa	200 ng bajo un volumen de 10μl
Producto para analizar o disolvente	bajo un volumen de 5 μl
Agua bidestilada QS	50 μl

Los oligonucleótidos se obtienen ante Eurogentec (Bélgica) y se conservan a – 20°C a una concentración patrón de 1 mg/ml en agua destilada.

Se ensambla las muestras de reacción en tubos con PCR de 0.2 ml y se deposita una gota de aceite de parafina sobre cada una de las reacciones de la experiencia antes de cerrar los tubos.

Luego se incuban las muestras de reacción en un aparato con PCR de tipo Cetus 4800 según las siguientes condiciones de temperatura:

15 minutos a 30°C,

1 minuto a 90°C,

seguidos de 30 ciclos de,

30 segundos a 94°C,

30 segundos a 50°C,

1 minuto 30 segundos a 72°C,

seguidos de un ciclo final de 2 minutos a 72°C.

Para cada una de las muestras, se recolecta con pipeta una alícuota de 10 μ l debajo de la capa de aceite y se mezcla con 5 μ l de un tapón de depósito que contiene:

TBE	3X
Glicerol	32%(P/V)
Azul de bromofenol	0.03%
Xileno cianol	0.03%

Luego se analiza las muestras mediante electroforesis en gel de acrilamida 12% en un tapón TBE 1X durante 1 hora, bajo una tensión de 200 voltios, con la ayuda de un sistema de electroforesis Novex.

Luego se secan los geles de acrilamidas sobre una hoja de papel Whatmann 3 mm a 80°C durante 1 hora.

Se efectúa el análisis y cuantificación de los productos de la reacción con la ayuda de un aparato Instantimager (Pacard).

Para cada concentración de compuesto analizada, los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de la reacción y se calculan a partir del control enzimático no tratado y de la muestra sin enzima (blanco) según la siguiente fórmula:

(valor compuesto – valor blanco / valor control enzimático – valor blanco) x 100.

Se determina la concentración de compuesto que induce una inhibición del 50% de la reacción telomerasa (IC50) con la ayuda de una representación gráfica semilogarítmica de los valores de inhibición obtenidos en función de cada una de las concentraciones de compuesto analizada.

Se considera que un compuesto es activo como agente antitelomerasa cuando la cantidad que inhibe el 50% de la reacción telomerasa es en particular inferior a 5 μ M.

Se determina la actividad biológica citotóxica sobre líneas de tumor humanas según el siguiente protocolo experimental:

Las líneas de células humanas A549 provienen del ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Se cultiva las células A549 en capa en frasco de cultivo en un medio RPMI 1640, L-Glutamina a 2 mM, Penicilina 200 U/mM, Estreptomicina 200 μ g/ml y con una adición del 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor. Se cultiva las células KB en capa en frasco de cultivo en un medio de Dulbelco's que contiene L-Glutamina a 2 mM, Penicilina 200 U/ml, Estreptomicina 200 μ g/ml con una adición del 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor.

Se tripsina las células en fase exponenciales de crecimientos, se lava PBS 1X y se siembra en microplacas 96 pozos (Costar) a razón de 4×10^4 células/ml para A549 y 1.5×10^4 células/ml (0.2 ml/pozo), luego se encuba durante 96 horas en presencia de concentraciones variables de producto para estudiar (10, 1, 01 y 0.01 μ M, cada punto en cuádruplicado). 16 horas antes de terminar la incubación, se agrega 0.02% final de

rojo neutro en cada pozo. Al final de la incubación, se lava las células con PBS 1X y se lisa por 1% de laurilo sulfato de sodio.

Se evalúa la incorporación celular del colorante que refleja el crecimiento celular mediante espectrofotometría con una longitud de onda de 540 nm para cada muestra con la ayuda de un aparato de lectura Dynatech MR5000.

Para cada concentración de compuesto analizada, los resultados se expresan en porcentaje de inhibición, de crecimiento celular y se calculan a partir del control no tratado y del modelo de cultivo sin células (blanco) según la siguiente fórmula:

$$(\text{Valor compuesto} - \text{valor blanco} / \text{Valor control células} - \text{valor blanco}) \times 100.$$

Se determina la concentración de compuesto que induce una inhibición del 50% del crecimiento (IC50) con la ayuda de una representación gráfica semilogarítmica de los valores de inhibición obtenidos en función de cada una de las concentraciones de compuesto analizadas.

Se considera que un compuesto es activo como agente citotóxico cuando la concentración inhibidora del 50% del crecimiento de las células tumorales analizadas es en particular inferior a 10 μM .

Se suministran los siguientes ejemplos no limitativos para ilustrar la invención.

La tabla 1 a continuación indica las estructuras químicas así como las actividades G-cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de 176 productos que constituyen, en el orden cronológico en que dicha tabla los enuncia, los ejemplos 1 a 176 de la presente

invención que ilustran la presente invención sin limitarla. Se indica "no" en la tabla 1 a continuación cuando el producto no posee sustituyente en la columna correspondiente de acuerdo con la definición química de los productos de la presente invención.

Ejemplo 1: preparación del 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)amino-[1,3,5]triacina

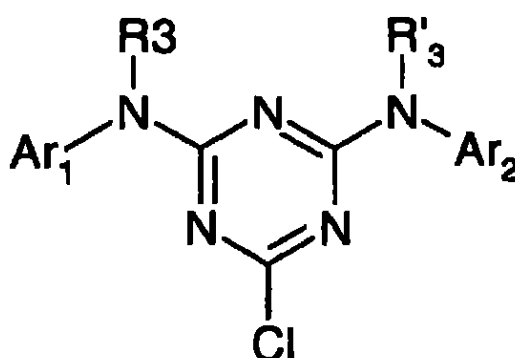
En un matraz de 250 mL que contiene 50 mL de DMF, bajo agitación, se carga sucesivamente 0.5 g (0.0038 mol) de carbonato de potasio, 1 g (0.00189 mol) de 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-cloro-[1,3,5]triacina preparada según la patente W0001561 y 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, luego se calienta durante 15 horas a 100°C. Se concentra el medio de reacción, se retoma con 100 mL de agua. Se filtra, se lava con 2x50 mL de NaOH 0.1N y se seca el precipitado formado. Se obtiene de esta manera 1.2 g de N,N'-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)-N''-(3-dimetilamino-propil)-[1,3,5]triacina, la cual es purificada mediante flash cromatografía sobre 30 g de sílice (35-70 µm) eluyendo con una mezcla (85/10/5) de diclorometano, metanol y trietilamina. Entonces se obtiene, después de secado al vacío a 40°C, 0.45 g (41% de 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)amino-[1,3,5]triacina, bajo la forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

- Análisis elemental %C=64.845 (cal=66.3);%H=6.855 (cal=7.13);%N=25.275 (cal=26.58):
- Espectro de R.M.N. ¹H (300MHz), (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 1.73(mt : 2H) ; 2.17 (s : 6H) ; 2.33 (t ancho, J=7 Hz : 2H) ; 2.53 (s ancho : 6H) ; 2.92 (mf : 12H) ; 3.43 (mt : 2H) ; 6.51 y 6.53 (2 s anchos : 2H en totalidad) ; 7.06 (mf : 1H) ; 7.51 (mt : 2H) ; de 8.10 a 8.30 (mt : 3H) ; 8.38 (mf : 1H) ; 9.24 (s ancho : 1 H) ; 9.37 (s ancho : 1H).

Ejemplos 1 a 28

Los ejemplos 1 a 28 descritos en la tabla 1 se pueden preparar mediante síntesis paralela en medio líquido:

En un reactor magnético de calentamiento con condensador Zymark, de tipo STEM RS2050 que contiene 25 pozos en paralelo provistos de un tubo de vidrio de 50 ml, se introduce 50 mg de



4 mol-equivalentes de R1-NH-R2 y 30 mg de carbonato de potasio en 5 mL de DMF. Se calienta a 80° C durante una noche. Después de dejar enfriar, se diluye con 30 mL de agua y se filtra el precipitado obtenido. Generalmente, el producto bruto así aislado está limpio (pureza LC/MS > 90%). Sin embargo, se puede purificar mediante LC/MS utilizando una columna de sílice C18 Waters Xterra 3.5 µM, con un diámetro de 3 mm y una longitud de 50 mm, eluyendo por medio de un gradiente alineado de elusión constituido en el tiempo inicial (t0 = 0 mn) mediante agua adicionada con el 0.05% de TFA y al tiempo final (tf = 4 mn) mediante acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA.

Ejemplo 20 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triacina también se puede preparar ventajosamente de la siguiente manera:

Se agita durante una noche, a temperatura ambiental, en un recipiente de 1 L, una solución que contiene 3 g de 4-dimetilamino-2-metil-quinolein-8-amina, 2.75 g de 2,4,6-tricloro-s-triacina y 4 g de carbonato de potasio entre 300 ml de tetrahidrofurano. Se filtra el medio de reacción, luego se concentra el filtrado obtenida bajo presión reducida, se obtiene de esta manera 5.1 g (98%) de 4,6-dicloro-2-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-[1,3,5]triacina, bajo la forma de un sólido color café cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masa (EI/DCI) = 349 (M⁺)
- Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,55 (s : 3H) ; 3,01 (s : 6H) ; 6,78 (s : 1H) ; 7,68 (dd ancho, J = 9 y 2,5 Hz : 1H) ; 7,81 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,41 (mf : 1H) ; de 11,00 a 11,80 (mf extendido : 1 H).

En un recipiente de 1 L, se disuelve, en 500 mL de dioxano, los 5.1 g de 4,6-dicloro-2-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-[1,3,5]triacina obtenidos anteriormente, luego se agrega 2.94 g de 4-dimetilamino-2-metil-quinolein-8-amina y 4 g de carbonato de potasio. Se calienta el medio de reacción, bajo agitación, al reflujo de dioxano durante 16 horas, luego se enfría y se filtra, luego el filtrado se concentra en seco. Se obtiene de esta manera 7.5 g (99%) de 6-cloro-2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-[1,3,5]triacina, bajo la forma de un sólido de color café cuyas características son las siguientes:

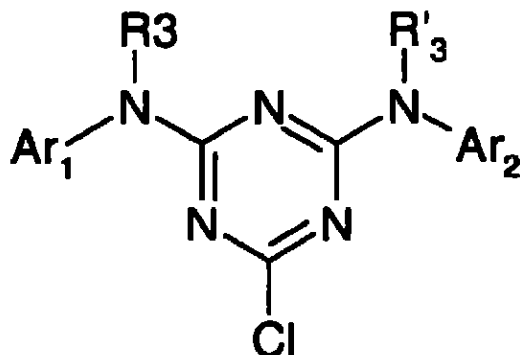
- Espectro de masa (EI/DCI) = 514 (M⁺)
- Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, a una temperatura de 383 K, δ en ppm) : 2,57 (s : 6H) ; 2,95 (s : 12H) ; 6,72 (s : 2H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,94 (dd, J = 9 y 2 Hz : 2H) ; 8,31 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 9,90 (mf : 2 H).

En un recipiente de 500 mL, se disuelve, en 200 mL de dimetilformamida, los 7.5 g de 6-cloro-2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-[1,3,5]triacina, obtenidos anteriormente. Luego, se agrega 6 mL de 4-metil-piperazina y 4 g de carbonato de potasio. Luego, se calienta a 100-105° C el medio de reacción durante 20 horas. Después de concentración bajo presión reducida, se precipita el residuo en 200 mL de agua. Luego se purifica, mediante flash cromatografía, el producto bruto, sobre 300 g de sílice (35-70 Mesh), eluyendo por medio de una mezcla de diclorometano, metanol y trietilamina (85/10/5 en volúmenes). Para eliminar la trietilamina, se concentra bajo presión y se retoma en 60 mL de agua las fracciones que contienen mayoritariamente el producto esperado. De esta manera, se obtiene, después de secado 3.1 (37%) de 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triacina pura, bajo la forma de un sólido de color beige cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión (banco Kofler) = 256-60° C.
- Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, a una temperatura de 383 K, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,47 (t ancho, J = 5 Hz : 4H) ; 2,55 (s : 6H) ; 2,94 (s : 12H) ; 3,89 (t ancho, J = 5 Hz : 4H) ; 6,75 (s : 2H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,99 (dd, J = 9 y 2 Hz : 2H) ; 8,40 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 8,70 a 9,00 (mf : 2 H).

Ejemplo 29 a 33 : Los ejemplos 29 a 33 descritos en la tabla 1 se pueden preparar mediante síntesis paralela en medio líquido:

En un reactor magnético de calefacción, con condensador Zymark de tipo STEM RS2050 que contiene 25 pozos en paralelo provistos de un tubo de vidrio de 50 ml, se introduce 2 mol-equivalentes de hidruro de sodio y 2 mol-equivalentes de R1OH en 5 mL de dioxano. Se lleva a una temperatura de 40°C durante 30 minutos. Luego se agrega 50 mg de



y se calienta al reflujo durante una noche. Después de dejar enfriar, se diluye con 30 mL de agua y se filtra el precipitado obtenido. El producto bruto así aislado se purifica mediante LC/MS utilizando una columna de sílice C18 Waters Xterra 3,5 μ M, con un diámetro de 3 mm y una longitud de 50 mm, eluyendo mediante un gradiente alineado de elusión constituido en el tiempo inicial ($t_0 = 0$ mn) por medio de agua adicionada de 0.05% de TFA y al tiempo final ($t_f = 4$ mn) por acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA.

Los ejemplos 34 a 102 se pueden obtener operando según descripción anterior para los ejemplos 1 a 28.

Los ejemplos 103 a 115 se pueden obtener operando según descripción anterior para los ejemplos 29 a 33.

Los ejemplos 116 a 133 se pueden obtener operando según descripción anterior para los ejemplos 29 a 33, pero reemplazando R1OH por R1SH.

El ejemplo 134 se puede obtener operando de la siguiente manera:

En un recipiente 250 ml, se disuelve, en 100 mL de dioxano, 1 g de 2,4-dicloro-6-fenil-[1,3,5]triacina, la cual se puede obtener operando según Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711. Luego, se agrega 0.9 g de 4-dimetilamino-2-metil-quinoleína-6-amino y 1.2 g de carbonato de potasio. Y luego se calienta el medio de reacción a 80°C durante 18 horas. Después de dejar enfriar, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se retoma el residuo con 100 mL de agua. Se seca, se lava con agua y se seca bajo presión reducida el precipitado formado. De esta manera, se obtiene 1.5 g (89%) de 2-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]-triacina, bajo la forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masa (EI/DCI) = 390 (M⁺)
- Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, a una temperatura de 373 K, δ en ppm) : 2,60 (s : 3H) ; 2,95 a 3,10 (s ancho : 6H) ; 6,83 (s ancho : 1H) ; 7,62 (t ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,69 (t ancho, J = 8 Hz : 1H) 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,92 (dd ancho, J = 9 Hz y 2 Hz : 1H) ; 8,43 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 8,70 (mf : 1H) ; 10,76 (mf : 1H).

A una solución de 0.075 g de 2-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]-triacina, en 30 mL de DMF, se agrega 0.39 g de 4-dimetilamino-2-metil-quinoleína-6-amino y 0.7 g de carbonato de potasio. Luego, se calienta el medio de reacción durante 18 horas a 140°C. Después de dejar enfriar y de diluir el precipitado formado con 100 mL de agua, se seca, se purifica mediante flash-cromatografía 50 g de gel de sílice (35-70 Mesh), eluyendo por medio de una mezcla de diclorometano, metanol y trietilamina (96/2/2 en volúmenes). De esta manera, se obtiene 0.12 g (11%) de 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]triacina pura, bajo la fórmula de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión (banco Kofler) = 172° C
- Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, con adición de algunas gotas de $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, a una temperatura de 353 K, δ en ppm) : 2,51 (s ancho : 6H) ; 3,20 (s : 12H) ; 6,76 (s : 2H) ; 7,55 (t ancho, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,60 (t ancho, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H) ; 8,87 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$: 2 H) ; 8.30 (dd ancho, $J = 8.5$ y 2 Hz : 2H) ; 8.40 (d ancho, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H) ; 8.69 (d, $J = 2 \text{ Hz}$: 2H)

Los ejemplos 135 a 176 se pueden obtener operando según descripción anterior para los ejemplos 1 a 28, a diferencia que el volumen de DMF se reduce de 5 a 2 mL y que la temperatura de calefacción se aumenta de 80 a 108-110° C.

Ejemplo 177

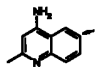
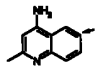
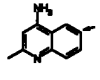
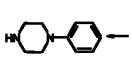
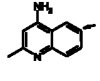
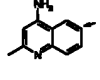
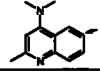
Las actividades G-cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de los diferentes compuestos ejemplificados 1 a 176, dadas en la tabla 1 se determinan según los protocolos operatorios descritos anteriormente.

TABLA 1

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	11,3	0,55	0,23	1
	H		H	N		H	18	0 06	10	2
	H		H	N		H	5,5	2,1	6	3
	H		H	N		H	5,5	3		4
	H		H	N		H	2,0	2,7		5
	H		H	N		H		3,5		6

2

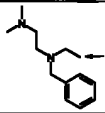
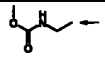
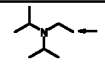
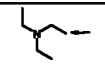
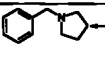
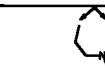
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	3,0	2,4		7
	H		H	N			1,5	3,2		8
	H		H	N		H	10,0	0,1		9
	H		H	N		H	8,9	0,36		10
	H		H	N		H	11,4	0,18		11
	H		H	N		H	9,4	0,3		12

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	7,2	0,26		13
	H		H	N			4,4	0,21		14
	H		H	N		H	2,7	0,19	1,85	15
	H		H	N		H	7,3	0,06		16
	H		H	N		H	17,1	0,1	2,73	17
	H		H	N		H	2,4	1,2	2,86	18

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	3,5	0,53	0,3	19
	H		H	N			6,4	0,44	0,35	20
	H		H	N		H	11,0			21
	H		H	N		H	2,7	0,34		22
	H		H	N			9,2	3,0		23
	H		H	N			9,7	1,6		24

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	4,2	2,2		25
	H		H	N		H	4,8	1,1		26
	H		H	N		H	11,0	0,6	10	27
	H		H	N		H	10,8	0,9	1.5	28
	H		H	O		no	20,3 4.5	0,32 0.47		29
	H		H	O		no	6,8 15.5	1,1 0.24		30

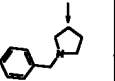
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	15,3	0,3		31
	H		H	O		no	10,0	0,3		32
	H		H	O		no	10,0	0,4		33
	H		H	N			5 0	0 68	15	34
	H		H	N		H	11 0	0 5		35
	H		H	N		H	17 5	0.24		36

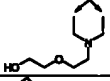
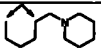
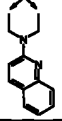
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	17.5	0.23		37
	H		H	N		H	9.5	1.0		38
	H		H	N		H	18.5	0.23		39
	H		H	N			19	0.23		40
	H		H	N		H	19	0.36	9.9	41
	H		H	N			15.5	0.05		42

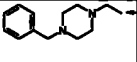
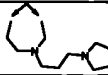
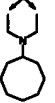
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotoxic A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N			18	0.18	10	43
	H		H	N			17	0.1		44
	H		H	N		H	18.5	0.33		45
	H		H	N		H	18.5	1		46
	H		H	N		H	8	0.2		47
	H		H	N		Me	14	0.1		48

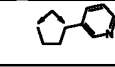
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	10	1		49
	H		H	N		H	7	0.22		50
	H		H	N			11	0.28		51
	H		H	N		H	8.5	1.3		52
	H		H	N		Et	15.5	0.2		53
	H		H	N		H	16	0.17		54
	H		H	N			15.5	0.21		55

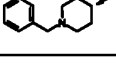
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	25	0.35		56
	H		H	N			8	0.3		57
	H		H	N			6	0.22		58
	H		H	N			11	0.19		59
	H		H	N		H	6	3.0	5.7	60
	H		H	N		H		0.36		61

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	7.5	1.2		62
	H		H	N		Me	11.5	0.19		63
	H		H	N			12	0.09		64
	H		H	N		Me	12.5	1		65
	H		H	N		H	9	0.28		66
	H		H	N		H	8.5	0.43		67

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N			8	0.3	11.5	68
	H		H	N			18	0.16		69
	H		H	N			9.5	0.56		70
	H		H	N				0.35	12.4	71
	H		H	N			9.5	0.21		72
	H		H	N			9.5	0.37		73

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	9.5	0.14		74
	H		H	N			13.5	0.05		75
	H		H	N			19	0.11		76
	H		H	N			12.5	0.48	5.6	77
	H		H	N		H		1.5		78
	H		H	N		H		3.6		79
	H		H	N		H		1.2		80

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H		1.4		81
	H		H	N		H		18		82
	H		H	N		H		12	14	83
	H		H	N		H		2.2		84
	H		H	N		H		39	18	85
	H		H	N			6	0.2	18.9	86

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H		15		87
	H		H	N			6	0.11		88
	H		H	N		H		1.2	20	89
	H		H	N		H	11	0.37		90
	H		H	N		H	7	0.37		91
	H		H	N			3.5	0.43	7.8	92
	H		H	N		H	8	0.37	9.3	93

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H		0.94		94
	H		H	N		H		0.93		95
	H		H	N		H		0.48		96
	H		H	N		H		0.69		97
	H		H	N		H	4	0.35		98
	H		H	N		H		0.6		99
	H		H	N		H		0.45		100

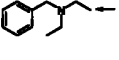
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H		0.81		101
	H		H	N		H		0.57		102
	H		H	O		no	7	0.28	11.34	103
	H		H	O		no	4.5	1.2	11.37	104
	H		H	O		no	12	0.24	11.57	105
	H		H	O		no	14.5	0.28		106
	H		H	O		no	4.5	0.37		107

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	3	0.37		108
	H		H	O		no	4.5	0.34		109
	H		H	O		no	20.5	0.61		110
	H		H	O		no	23.5	0.48		111
	H		H	O		no	15	0.32		112
	H		H	O		no	6	0.53		113
	H		H	O		no	13.5	1.26		114

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	13	0.5	1.6	115
	H		H	S		no		1.8		116
	H		H	S		no	10.5 4.5	1.2 10	19.5	117
	H		H	S		no	3.5	1.4	13.7	118
	H		H	S		no	4.5			119
	H		H	S		no	11.5	0.38	17.8	120
	H		H	S		no	4.5 12.5	0.4 0.38		121

83

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	S		no	13.5	0.37		122
	H		H	S		no	3	1.3	11.6	123
	H		H	S		no	3	0.9	6.2	124
	H		H	S		no	14.5	0.36		125
	H		H	S		no	19	0.67	11.4	126
	H		H	S		no	14	0.84	15.9	127
	H		H	S		no	15	0.39	2.88	128

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	S		no	15.5	0.82		129
	H		H	S		no	9	0.3		130
	H		H	S		no	4.5	0.81		131
	H		H	S		no	12.5	0.4		132
	H		H	S		no	25	0.18		133
	H		H	no		no	8	0.3	0.88	134
	H		H	N			20	0.4	0.07	135

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N			20.5	0.12	0.028	136
	H		H	N			18	1	0.15	137
	H		H	N		Me	16	0.5	0.081	138
	H		H	N			18.5	0.8	0.045	139
	H		H	N		H	5.5	1	0.512	140
	H		H	N			7	0.9	0.098	141
	H		H	N		H	9.5	1	1.58	142

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N			13	0.4	0.52	143
	H		H	N			22.5	0.4	0.04	144
	H		H	N		H	5	1	0.42	145
	H		H	N		Et	6	0.6	0.175	146
	H		H	N				1	0.21	147
	H		H	N			12	1.5	1.5	148
	H		H	N			12.5	2.5	0.096	149

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	6.5	2.5	2.47	150
	H		H	N			6.5	0.36		151
	H		H	N			9.5	0.47		152
	H		H	N			10	0.41		153
	H		H	N			19	0.2		154
	H		H	N			14	0.39		155
	H		H	N		H	14.5	1.2		156

88

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	12.5	1.4		157
	H		H	N		H	8	0.85		158
	H		H	N			10.5	0.43		159
	H		H	N			10.5	0.36		160
	H		H	N			12	1.9		161
	H		H	N			17	1.7		162
	H		H	N			13	1.2		163

89

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N			12.5	1.6		164
	H		H	N		H	6.5	1.4		165
	H		H	N		H	12.5	1.4		166
	H		H	N		H	6	1.1		167
	H		H	N			16.5	1.1		168
	H		H	N			16.5	0.7		169
	H		H	N		H	3	1.3		170

20

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	13	0.48		171
	H		H	N		H	20	0.33		172
	H		H	N		H	11.5	0.62		173
	H		H	N		H	6	0.28		174
	H		H	N		H	3	3		175
	H		H	N		H	6	3		176

91

REIVINDICACIONES

1 – Compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de ADN o ARN caracterizados en que responden a la siguiente fórmula general:

ciclo aromático nitrogenado – NR_3 – repartidor – NR'_3 – ciclo aromático

en la cual

- el ciclo aromático nitrogenado representa
 - ◊ una quinoleína o isoquinoleína eventualmente sustituida por al menos un radical elegido entre un grupo $\text{N}(\text{Ra})$ (Rb) en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4, y un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en C1–C4, o
 - ◊ una quinoleína o isoquinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
 - ◊ una benzamidina, o
 - ◊ una pindina

- El ciclo aromático representa

- ◊ una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un radical elegido entre un grupo N(Ra) (Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4 y un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en C1–C4, o
- ◊ una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
- ◊ una benzamidina, o
- ◊ una piridina, o
- ◊ un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógena; 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 por cada grupo alquilo y cuyas partes alquilo pueden formar conjuntamente un ciclo en C3–C8, nitro; alquilenamino en C1–C4; alquenilenoamino en C2 – C4;
- ◊ un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo sea presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1–C4 o por grupos alquilenos en C1–C4 o alquenileno en C2–C4.

- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4

- el repartidor representa:

- un grupo triacina eventualmente sustituido por un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente o por un radical XR1 (R2) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR1R2, un radical alquilo alineado o ramificado en C1–C8 para formar alkR1R2, un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1,

con R1 y R2, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; un radical alquilo en C1–C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1–C4; un radical piperazinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1–C4; un radical indazolilo; un radical naftilo; un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1–C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que cuando XR1R2 representa NR1R2, entonces R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1–C4 no

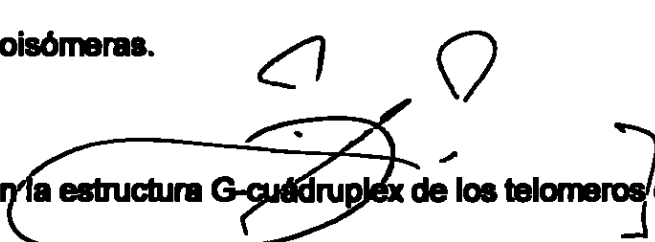
sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1–C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R1 y R2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado, que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina,

o una de sus sales,

siendo todos estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

2 – Compuestos  que fijan la estructura G-cuádruplex de los telómeros caracterizados en que responden a la fórmula general tal y como definida en la reivindicación 1.

3 – Compuestos según la reivindicación 1 o 2 caracterizados en que cuando el uno o ambos de R1 y R2 representa(n) un radical alquilo en C1–C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes, estos radicales se eligen entre el radical amino, el mismo eventualmente sustituido por uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, carboxialquilo, hidroxicarboxialquilo, acilo, naftilo, fenilo y alquilfenilo; el radical trialquilamonio; los radicales hidroxí; alcoxi en C1–C4; tioalcoxi; trifluorometilo; carboxi

libre, salificado, esterificado o amidificado ; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4; piperidilo; piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4; morfolinilo; piridilo; naftilo o fenilo, el mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1-C4, halógeno o el radical amino eventualmente sustituido tal y como definido anteriormente.

4 – Compuestos según la reivindicación 1 o 2 caracterizados en que el repartidor representa:

- un grupo triacino eventualmente sustituido por un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente o por un radical XR₁ (R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂, un radical alquilo alineado o ramificado en C1-C6 para formar alkR₁R₂, un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁,

con R₁ y R₂, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales amino, alquilamino, dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, alcoxialquilamino, hidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, trialquilamino+, naftilamino, fenilamino, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, hidroxil, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4, trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o

fenilalquilo con alquilo en C1–C4, morfolinilo, piridilo, naftilo o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1–C4, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinucidino; un radical pirrolidinilo, el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1–C4; un radical piperazinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1–C4; un radical indazolilo; un radical naftilo, un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1–C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que, cuando XR₁R₂ representan NR₁R₂, entonces R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1–C4 no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1–C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X, al cual están unidos, un radical elegido entre los siguientes radicales: piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1–C4, hidroxil, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente

sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxí y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo,

- o un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina,

o una de sus sales,

siendo estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

5 – Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizados en que los grupos diacinos son pirimidinas y quinazolininas.

6 – Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizados en que XR₁(R₂) es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R₁ y R₂ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C₁-C₄ eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino o fenilo y el otro de R₁ y R₂ se elige entre los valores definidos para R₁ y R₂ a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, bien sea R₁ y R₂ forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo con alcoxi, pirrolidinilalquilo, cicloalquilo en C₃-C₈, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, furilcarbonilo, furfurilcarbonilo y quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C₁-C₄, hidroxí, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo,

alcoxi o alcoxialquilo, hidroxí y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo.

7 – Compuestos según la reivindicación 1 o 2 caracterizados en que responden a la siguiente fórmula general:

ciclo aromático nitrogenado – NR_3 – repartidor – NR'_3 – ciclo aromático

en la cual:

- el ciclo aromático nitrogenado representa:
 - ◊ una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo $\text{N}(\text{Ra}) (\text{Rb})$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en C1–C4, o
 - ◊ una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la 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 en C1–C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en C1–C4, o
- ◊ una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
- ◊ una benzamidina, o
- ◊ una piridina, o
- ◊ un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógena; alcoxi en C1–C4; ciano; carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1–C4; guanilo; alquilio en C1–C4; amino, alquilamino en C1–C4, dialquilamino en C1–C4 por cada grupo alquilo y cuyas partes alquilo pueden formar conjuntamente un ciclo en C3–C8, nitro; alquilenamino en C1–C4; alquenilenamino en C2–C4;
- ◊ un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo sea presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1–C4 o por grupos alquilenos en C1–C4 o alquenileno en C2–C4.

- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4

- el repartidor representa:

- un grupo triacina eventualmente sustituido por un radical XR1 (R2) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR1R2, un radical alquilo alineado o ramificado en C1–C6 para formar alkR1R2, un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1,

con R1 y R2, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1–C8 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1–C4, tioalcoxi en C1–C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1–C4,

siendo entendido que R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1–C4 no sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1–C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R1 y R2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado, que contiene

eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina,

o una de sus sales,

siendo todos estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

8 – Compuestos según la reivindicación 1 o 2 caracterizados en que el repartidor representa:

- un grupo triacino eventualmente sustituido por un radical XR₁ (R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂, un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁,

con R₁ y R₂, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁–C₈ eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C₁-C₄, por un radical pirrolidinilo, piridilo o por un radical fenilo; un ciclo aromático tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C₁-C₄.

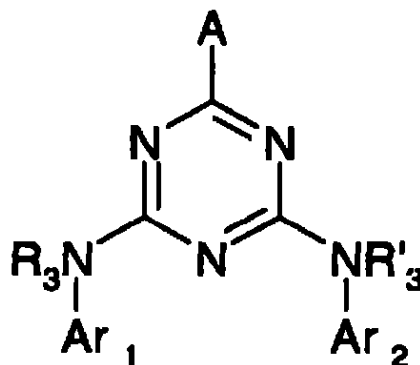
siendo entendido que R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1–C4 no sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1–C4 no sustituido, o cuando X representa N , R1 y R2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo,

- o un grupo diacino eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triacina,

o una de sus sales,

siendo todos estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

9 – Compuestos según la reivindicación 1 o 2 caracterizados en que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual:

A representa un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C1-C6 para formar uno de los siguientes radicales:

NR_1R_2 con R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; un alquilo en C1-C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4; un radical piperazinilo el mismo sustituido por un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical indazolilo; un radical naftilo; un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1-C4; un radical acenafteno,

siendo entendido que cuando XR_1R_2 representa NR_1R_2 , entonces R_1 y R_2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R_1 y R_2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R_1 y R_2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado con eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo OR1 o SR1 en el cual R1 tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, o

- un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R1 R2 tales y como definidos anteriormente.

- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

- una estructura 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 en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la 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

* cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes:

- Ar₁ y Ar₂ representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar₁ y Ar₂, o
- Ar₁ representa una de las posibilidades anteriores y Ar₂ representa

* un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógena, 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 por cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4 o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

* un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que contiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo este presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileno en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

o una de sus sales,

siendo éstos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

10 - Compuestos según la reivindicación 9 caracterizados en que, cuando el uno o ambos de R1 y R2 representa(n) un radical alquilo en C1-C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes, estos radicales se eligen entre el radical amino, el mismo eventualmente sustituido por uno o dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenilalquilo, carboxialquilo, hidroxicarboxialquilo, acilo, naftilo, fenilo y alquilfenilo; el radical trialquilamonio; los radicales hidroxí; alcoxi; tioalcoxi; trifluorometilo; carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado; pirlolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4; piperidilo; piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4; morfolinilo; piridilo; naftilo o fenilo, el mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1-C4, halógeno o el radical amino eventualmente sustituido tal y como definido anteriormente.

11 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 caracterizados en que XR1(R2) es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R1 y R2 representa el átomo de hidrógeno y el otro de R1 y R2 se elige entre los valores definidos para R1 y R2, bien sea R1 y R2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo, pirlolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolinilo, diazepino o 1,2,3,4- tetrahidroisoquinoleino, siendo todos estos radicales eventualmente sustituidos por uno o varios radicales.

12 - Compuestos según la reivindicación 9 caracterizados en que A representa un ciclo aromático tal y como definido anteriormente o un radical XR1(R2) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR1R2, un radical alquilo alineado o ramificado en C1-C6 para formar alkR1R2, un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1,

con R1 y R2 idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales amino, alquilamino, dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, alcoxialquilamino, hidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, trialquilamonio, naftilamino, fenilamino, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, hidroxí, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4, trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4, morfolinilo, piridilo, naftilo o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C1-C4, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical piperazinilo el mismo eventualmente sustituido por un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo, un radical piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical indazolilo; un radical naftilo, un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo con alquilo en C1-C4; un radical acenafteno,

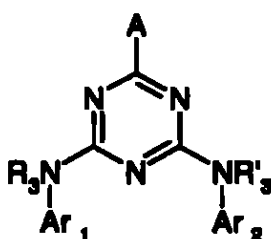
siendo entendido que cuando XR₁R₂ representa NR₁R₂, entonces R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical elegido entre los siguientes radicales: piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxí, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo;

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleinilo; diazepino eventualmente sustituido alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo.

13 – Compuestos según la reivindicación 9 caracterizados en que XR1(R2) es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R1 y R2 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino o fenilo y el otro de R1 y R2 se elige entre los valores definidos para R1 y R2 a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, bien sea R1 y R2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilalquilo, alcoxialquilo, hidroxi alquilo, hidroxi alcoxialquilo con alcoxi, pirrolidinilalquilo, cicloalquilo en C3-C8, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, furilcarboxilo, furfuricarboxilo y quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleinilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo.

14 - Compuestos según la reivindicación 9 caracterizados en que responden a la fórmula (I) a continuación:



no 1760550
no 0140218

en la cual:

A representa un radical XR₁(R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C₁-C₈ para formar uno de los siguientes radicales:

- **NR₁R₂ con R₁ y R₂ idénticos y diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁-C₈ eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C₁-C₄, tioalcoxi en C₁-C₄, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C₁-C₄,**

siendo entendido que R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C₁-C₄ no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones saturado o insaturado que contiene eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- **un grupo OR₁ o SR₁ en cual R₁ tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R₁ no representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido, o**

Handwritten: 7/10
111

• un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R1 R2 tal y como definidos anteriormente.

- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4.

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

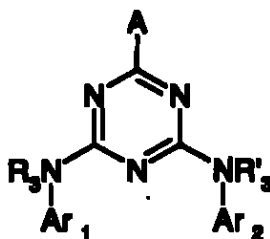
- una estructura quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee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

* cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes:

- Ar_1 y Ar_2 representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar_1 y Ar_2 , o
- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa:
 - * un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógena, 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, alquilenoamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4, o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,
 - * un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo, siempre y cuando al menos un heteroátomo este presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileno en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

o una de sus sales, siendo estos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

15 - Compuestos según la reivindicación 9 caracterizados en que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual:

A representa un radical XR₁(R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C1-C6 para formar uno de los siguientes radicales:

NR₁R₂ con R₁ y R₂ idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático, tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1-C4,

siendo entendido que R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

o cuando X representa N o alquilo, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical monocíclico de 3 a 6 eslabones o bicíclico de 8 a 10 eslabones

saturado o insaturado que contienen eventualmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O o S,

- un grupo OR1 o SR1 en el cual R1 tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, o

- un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R1 R2, tales y como definidos anteriormente.

- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4,

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

- una estructura 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 en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
- una benzamidina, o



- una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido por un grupo alquilo en C1-C4.

*cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

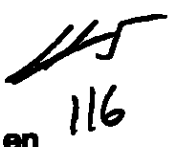
- Ar_1 y Ar_2 representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar_1 y Ar_2 , o

- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa:

* un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación 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 por cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4 o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

* un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo este presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

o una de sus sales, siendo estos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.



16 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 caracterizados en que:

A representa un radical XR₁(R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂, un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁ como sigue:

- **NR₁R₂ con R₁ y R₂ idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁-C₈ eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C₁-C₄, por un radical pirrolidinilo, piridilo o por un radical fenilo; un ciclo aromático tal y como definido en la reivindicación 1; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C₁-C₄,**

siendo entendido que R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido y R₁ y R₂ diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C₁-C₄ no sustituido,

o cuando X representa N, R₁ y R₂ forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo,

- **o un grupo OR₁ o SR₁ en el cual R₁ tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R₁ no representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ no sustituido,**

o una de sus sales, siendo estos compuestos de fórmula (I) bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

17 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 caracterizados en que, cuando A representa NR₁R₂, bien sea el uno de R₁ y R₂ representa el átomo de hidrógeno y el otro de R₁ y R₂ se elige entre los valores definidos para R₁ y R₂, bien sea R₁ y R₂ forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un radical piperazinilo, pirrolidinilo, piperidilo o morfolinilo.

18 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 caracterizados en que Ar₁ y Ar₂ 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; o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

19 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18 caracterizados en que el grupo A representa:

bien sea un radical amino sustituido por un radical 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; piridilo; fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; alquilo en C1-C4 sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino, (fenil)(alquil)amino; (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C2-C4, por un radical pirrolidinilo o un radical fenilo, radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono; un radical pirrolidinilo; un radical piperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo en C1-C4; o un radical quinuclidino,

bien sea un radical pirrolidinilo, un radical morfolino o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

bien sea un radical O-fenilo, O-piridilo o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

20 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 caracterizados en que, cuando Ar_1 y Ar_2 son idénticos, Ar_1 y Ar_2 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.

21 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 caracterizados en que cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

Ar_1 representa:

- Una estructura 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 en C1-C4 o un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amino, o

- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo.

118
119

Ar₂ representa:

- * un núcleo tal y como definido anteriormente pero diferente, o
- * un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógeno, metoxi, ciano, carbonilamino, guanilo, metiltio, amino, metilamino, dimetilamino, morfolino, alquilenamino, en C1-C4 o alquenilenoamino en C2-C4,
- * un núcleo quinolinio, benzimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina, eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileo en C1-C4 o alquenileo en C2-C4.

22 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 caracterizados en que A representa un radical amino sustituido por un radical elegido entre los siguientes grupos: los radicales 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo; los radicales alquilo en C1-C4 sustituidos por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, pirrolidinilo o piridilo; o el radical quinuclidino.

23 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 caracterizados en que A representa bien sea un radical amino sustituido por un radical piridilo; fenilo, eventualmente sustituido por un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; un radical piperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo en C1-C4, o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4.

24 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 23 caracterizados en que A representa un radical O-fenilo, O-piridilo o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

25 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 24 caracterizados en que A representa un radical O (o S)-ciclo aromático o un radical O (o S)-alquilo con alquilo eventualmente sustituido.

26 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que responden a los siguientes productos:

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 1)
- el 2,4,6-tris-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 2)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 11)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinoclinin-3-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 17)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-pepiridin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 19)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 20)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)metilamino-[1,3,5]triacina (ejemplo 27)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-fenoxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 29)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 31)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridina-4-il)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 32)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(fenilmetil)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 33)

27 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que responden a los siguientes productos:

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilamino-propil)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 1)
- el 2,4,6-tris-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 2)

- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 11)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 20)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 115)
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triacina (ejemplo 128)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]triacina (ejemplo 134)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(2-dipropilamino-etil)piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 137)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[[1-2-(2-hidroxi-etil)oxi-etil]piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 141)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[2(S)-(pirrolidin-1-il)metil-pirrolidin-1-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 149)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triacina (ejemplo 133)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-homopiperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 135)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 136)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-metil-amino]-[1,3,5]triacina (ejemplo 138)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propil-homopiperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 139)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(piridin-4-il)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 144)

28 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que responden a los siguientes productos:

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-piperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 20)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triacina (ejemplo 133)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-homopiperazin-4-il)-[1,3,5]triacina (ejemplo 135)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 136)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-metil-amino]-[1,3,5]triacina (ejemplo 138)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propil-homopiperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 139)
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-[1-(piridin-4-il)-piperazin-4-il]-[1,3,5]triacina (ejemplo 144)

29 – Composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, un producto según la reivindicación 1 o 2.

30 – Composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, un producto según las reivindicaciones 26, 27 o 28.

31 – Compuestos de la reivindicación 1 o 2, caracterizados en que tienen una actividad inhibidora de las telomerasas.

32 – Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizados en que tienen una actividad anticancerosa.

33 – Utilización de los compuestos de la reivindicación 32 como producto farmacéutico de uso humano.

124
125

34 – Asociaciones terapéuticas constituidas de un compuesto según la reivindicación 1 o 2 y de otro compuesto anticanceroso.

35 – Asociaciones según la reivindicación 34 caracterizadas 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 adenosina, las enzimas y compuestos varios tales y como la L-asparginasa, la hidroxiurea, el ácido trasretinóico, la suramina, el irinotecan, el topotecan, el dexrazoxano, la amifostina, el herceptin así como las hormonas estrogénicas, androgénicas, los agentes antivascuales.

36 – Asociación terapéutica constituida de un compuesto según la reivindicación 1 o 2 y de radiaciones.

37 – Asociaciones según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36 caracterizadas en que cada uno de los compuestos o tratamientos se administra en forma simultánea, separada o secuencial.

PATENTE DE INVENCION

DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA

AVENTIS PHARMA S.A.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con la terapia del cáncer y se refiere a los nuevos agentes anticancerosos dotados de un mecanismo de acción muy especial. También, se refiere a los nuevos compuestos químicos así como a su aplicación terapéutica en el hombre.

ABOGADOS

DIFICIL SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

marques de fabrique, de service, nor
commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, disefi
industriales; marcas de fábrica, de servicio, nombr
comerciales, enseñs, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

que la présente par l'attribution de signature
conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

REPRÉSENTATION ET POUVOIR

4576

42457
1835

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo-suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas
de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales,
nombres comerciales, enseñs; y denominaciones de origen; su
renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos
derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del
consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiosos.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à
Bogotá, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au
paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier
comme principal et les autres comme suppléants, dans leur
ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires
concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir
les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou
extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera
le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou
définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il
faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le
premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le
représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant
dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas
exercer la représentation moyennant déclaration par devant
Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout
autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à
l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat
respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement,
le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement
du représentant principal, ou de son premier ou second
suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur
représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le
cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce
moment-là l'exercice de la représentation par le premier,
deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats
ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre)
propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet
effet, autorisons les dits fondés de pouvoir à me (nous)
représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans
jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre
administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que
devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les
affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention,
modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de
fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms
commerciaux enseignes, et dénominations d'origine; leur
renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile,
radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence;
b) les actions de concurrence déloyale, protection du
consommateur, opposition, radiation administrative ou
judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle,
protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux,
administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces
droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi
(nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées
ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier,
admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des
agents officieux ou personnes sans mandat.

Je soussigné M^r Hervé POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Mme Magali LE PENNEC

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

Aventis Pharma S.A.

Fondé de Pouvoir

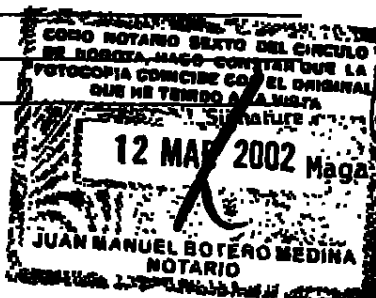
Apposée sur le présent document

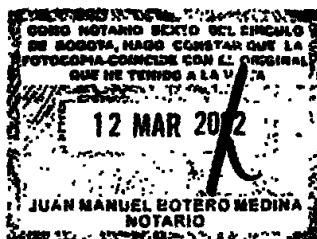
AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

© CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.0)







CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

127
128

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

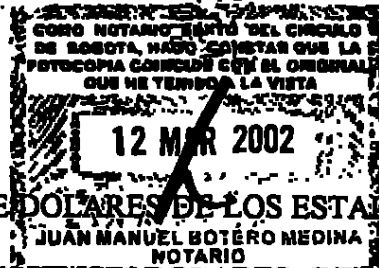
Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de Apoderada de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de **US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)**

Pagados Derechos Consulares por valor de **US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)**

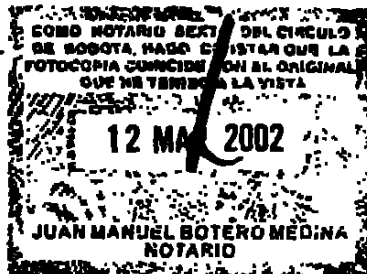
Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minpatria No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 18 21
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
6.08553
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



~~28~~
149

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en París – Corte de apelación – República Francesa.

ESTADO DE MEXICO

NOTARIO

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

12 MAR 2002

de noviembre del año 2000.

Introducción Oficial No. 6
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCO - ESPAÑOL
Reg. Ministerio No. 2480191

264/00

ANEXO EN ESPAÑOL

229
130

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

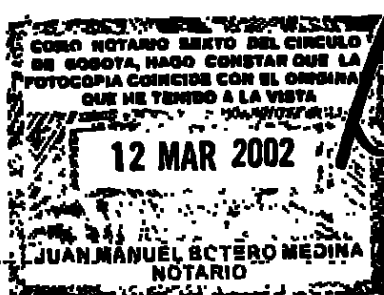
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



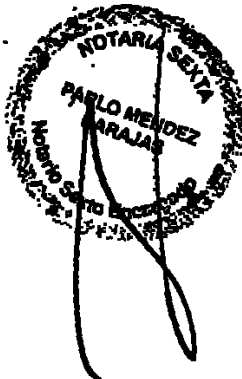
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Jean Jacques H. Turpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTA FE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE AGOTAR
RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jean Jacques H. Turpin
495453

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA COPIA CONGIBE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 MAR 2002

MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

170
131
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

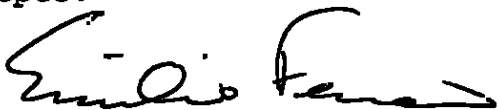


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

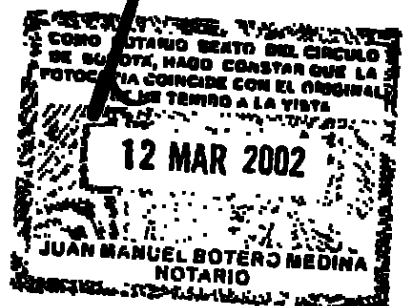
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

Nº FARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente: German
Cavelier y Emilio
Ferrero

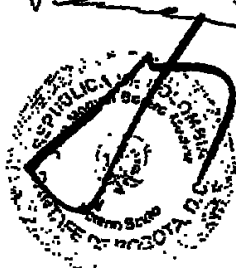
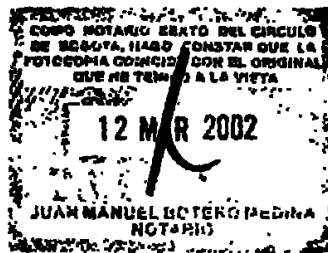
quien(as) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 438.019.45 a g.

y la(s) Libreta(s) Militar(es) TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

German Cavelier

Emilio Ferrero





132

131

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0025074 03333333

Folios: 135

Fecha (ORD): 2002-03-21 17:00:21

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 10.438
FECHA : FEBRERO 12 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	278819	12/02/2002	14,023,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378.000.00
	TOTAL :	378.000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

33

Colo 12457-001-002-5

133 132

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 79,671
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0025874 00000000
Fecha (AMD): 2002-03-21 17:00:21
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6482942	20/12/2001	29.169,480.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2001-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100.000.00
	TOTAL :	100.000.00

SOM: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13.No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Colo 12457-601-002-5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02025074 00000000

Folios: 125

Fecha (RIB): 2002-03-21 17:00:21

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 02 - 356
FECHA : ENERO 9 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6482963	08/01/2002	1,219,503.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	6,000.00
	TOTAL :	6,000.00

MON: SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Colo 12457-801-002-5

NIT : 900176099-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 0002574 00000000

Folios: 135

Fecha (FEB): 2002-03-21 17:00:21

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4482942	20/12/2001	29.149.480.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 0005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100.000.00
	TOTAL :	100.000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Colo 12457-801-002-5

136
B5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00023874 00300000

Folios: 135

Fecha (M/D): 2002-03-21 17:00:21

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 02 - 357
FECHA : ENERO 9 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	0082963	02/01/2002	1.219.502.00

***** CONCEPTO *****

ANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	6.000.00
	TOTAL :	6.000.00

MON: SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

06 12457-001-002-5

REQUISITOS NECE

SELECCIÓN DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION [X]	MODELO DE UTILIDAD	[] [X]
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente		[] [X]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		[] [X]
• Descripción de la invención		[] [X]
• Dibujos de ser estos pertinentes		[] [X]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas		[] [X]
COMPLETA [X]	INCOMPLETA	[] []

DISEÑO INDUSTRIAL []		
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]	[]
COMPLETA []	INCOMPLETA	[] []

ESQUEMA DE TRAZADO []		
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]
• Representación gráfica del esquema de trazado	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]	[]
COMPLETA []	INCOMPLETA	[] []

AES
Firma Responsable

Fecha: _____

RECEBIDO
COMPROBANTE DE PAGO DE LAS TASAS
DE REGISTRO Y DE TRAMITACIÓN
DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
Y DE DISEÑO INDUSTRIAL
Y DE ESQUEMA DE TRAZADO
DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
Y DE DISEÑO INDUSTRIAL
Y DE ESQUEMA DE TRAZADO

Folio 137

2020
Bogotá, D. C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

Oficio No. 10223

REFERENCIA: Radicación 02-25874
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Folios 001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, en concordancia con el artículo 85 de la misma decisión, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

11 AGO. 2002

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027