CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO 5
CARRERA 4 No.
BOGOTA 8, CO

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 02025874 03005382 Folios: 33
Fecha (RCD): 2002-05-11 16:54:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPRESE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1347-3611
310-4995

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

Referencia : Expediente No. 02.025.874

Solicitante : **AVENTIS PHARMA S.A.**

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

Fecha de la Solicitud : 21 de marzo de 2002

TRÁMITE :002 EVENTO :001 ACTUACIÓN:444

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 10229, notificado por estado del 11 de abril de 2002.

2. Mediante el oficio número 10229 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Copia Certificada.** Presento con este escrito copias certificadas de las solicitudes de patentes francesas número 0103916 y número 0110370 del 23 de marzo de 2001 y del 02 de agosto de 2001 junto con su respectiva traducción de su descripción, reivindicaciones y carátula, en las cuales se basa la reivindicación de la prioridad.

2.2. **Cesión.** Presento con este memorial la cesión del derecho de la patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente legalizado, junto con su traducción oficial.

CAVELIER
ABOGADOS

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 11 JUN 2002
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12457-801-002-5
MRE/MRE/ID-000041/WPC12457

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

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

Fait à Paris, le 10 JAN. 2002

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

Martine PLANCHE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE
SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

1er dépôt

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

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

Réservé à l'INPI

REMISE DATE 23 MARS 2001
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0103916

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 23 MARS 2001

Vos références pour ce dossier (facultatif) ST01013

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Aventis Pharma S.A.
Monsieur VIEILLEFOSSE Jean Claude
Direction des Brevets TRI LE1/144
20, Avenue Raymond Aron

92165 ANTONY CEDEX

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE	Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande de brevet	☒
Demande de certificat d'utilité	☐
Demande divisionnaire	☐
Demande de brevet initiale	N° Date / /
ou demande de certificat d'utilité initiale	N° Date / /
Transformation d'une demande de brevet européen *Demande de brevet initiale*	☐ N° Date / /

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés chimiques et leur application comme agent anti-télomérase.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	
	Pays ou organisation Date / / N°
	Pays ou organisation Date / / N°
	Pays ou organisation Date / / N°
	☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR		☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Nom ou dénomination sociale		Aventis Pharma S.A.
Prénoms		
Forme juridique		Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	20, Avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92160 ANTONY
Pays		FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14
Adresse électronique (facultatif)		

1er dépôt

INPI

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES DATE 29 MARS 2001
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0103916

DB 540 W /180600

Vos références pour ce dossier : *(facultatif)*		ST01013
6 MANDATAIRE		
Nom		VIEILLEFOSSE
Prénom		Jean Claude
Cabinet ou Société		Aventis Pharma S.A.
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 9458
Adresse	Rue	20, Avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92165 ANTONY CEDEX
N° de téléphone *(facultatif)*		01 55 71 71 57
N° de télécopie *(facultatif)*		01 55 71 72 91
Adresse électronique *(facultatif)*		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		☐ Oui ☒ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		☒ ☐
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques ☐ Oui ☒ Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques ☐ Requise pour la première fois pour cette invention *(joindre un avis de non-imposition)* ☐ Requise antérieurement à ce dépôt *(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :*
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
Jean Claude VIEILLEFOSSE Mandataire	A. TROUDART

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

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

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

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

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui

la rend rapidement senescente. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

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

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

Il est apparu de façon tout à fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique.

Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN et notamment la structure G-quadruplex des télomères et par ce fait présentent une activité inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine
- le cycle aromatique représente
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou

◊ une pyridine ou

◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amin , alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4,

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéré - isomères.

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

Le cycle aromatique représente notamment un radical quinaldine, quinoleine, benzamidine, pyridine et phényle tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus.

Comme cycle en C3-C8 que peuvent former les parties alkyles des radicaux dialkylamino définis ci-dessus, on peut citer par exemple les cycles aziriridine, azétidine, pyrrolidine, oxazolidine, thiazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiomorpholine ou encore azépine.

La présente invention a pour objet les composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O

pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

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

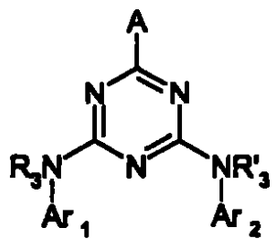
ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles . racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention a particulièrement pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines ou des quinazolines.

La présente invention a plus particulièrement pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholino

La présente invention concerne particulièrement les composés définis ci-dessus fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

146
147

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

-pag 9

NR1R2 avec R1 et R2 identiques u différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

1. quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

• une benzamidine ou

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

2. quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

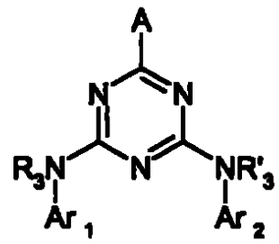
• Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou

• Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

- un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amin , alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,
- un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne également les composés nouveaux caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques u différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

* quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

• une benzamidine ou

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

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

- Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
- Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente
  - un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,
  - un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne notamment les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle A représente un radical XR1(R2) dans

lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

  étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

  ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

- ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué.

La présente invention concerne plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1

13

lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

- ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué.

La présente invention concerne plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1

et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

La présente invention concerne encore plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau

quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite également particulièrement les composés caractérisés en ce que le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical ch isi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl) amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholin ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore particulièrement les composés caractérisés en ce que quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques, Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quin lyl

ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un goupe méthyle.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

1. Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle u hétéroaryle

2. Ar_2 représente

* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4

* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite plus particulièrement les composés caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite également les composés caractérisés en ce que A représente s it un radical amino substitué par un radical pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 soit un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore les composés caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

Parmi les produits préférés tels que définis ci-dessus, on peut citer les produits des exemples 1, 2,

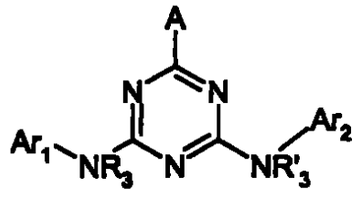
11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 et 33 du tableau 1 ci-dessous.

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

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

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

Les procédés de préparation des composés de formule (I) :



sont décrits ci-après.

Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 et

11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 et 33 du tableau 1 ci-dessous qui portent respectivement les noms suivants :

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)

Ar_2 d'une part et R_3 et R'_3 d'autre part sont identiques et définis tels que précédemment et R représente un atome d'halogène tel que chlore ou fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :

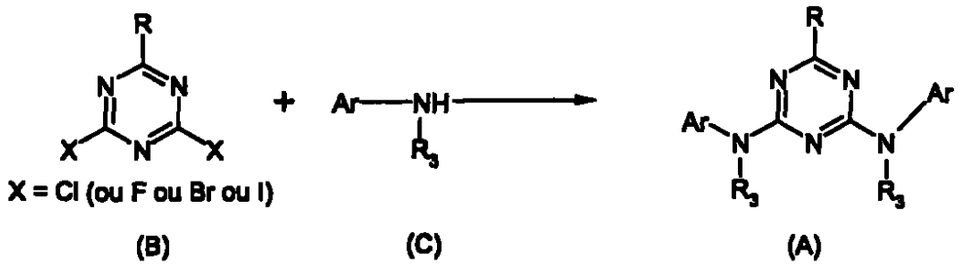


Schéma 1

Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogéno-s-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine aromatique ou hétéroaromatique $ArNHR_3$ de formule générale (C).

On opère généralement en condensant une mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, avec 2 moles d'amine aromatique ou hétéroaromatique. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de

17

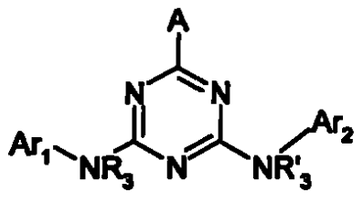
2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).

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

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

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

Les procédés de préparation des composés de formule (I) :



sont décrits ci-après.

Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 et

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

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

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

Dans le cas où Ar_1 et Ar_2 sont différents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines Ar_1NHR_3 puis $Ar_2NHR'_3$ de formule générale (C) selon le schéma 2 :

Ar_2 d'une part et R_3 et R'_3 d'autre part sont identiques et définis tels que précédemment et R représente un atome d'halogène tel que chlore ou fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :

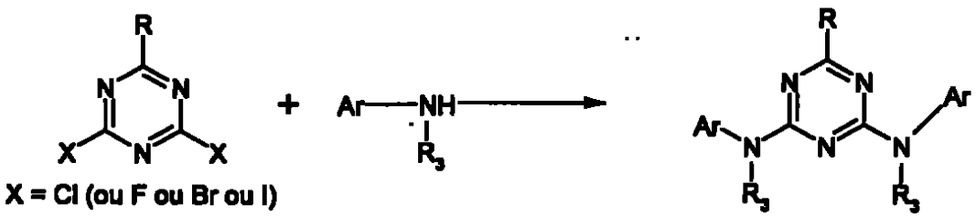


Schéma 1

Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogéno-s-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine aromatique ou hétéroaromatique $ArNHR_3$ de formule générale (C).

On opère généralement en condensant une mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, avec 2 moles d'amine aromatique ou hétéroaromatique. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de

157

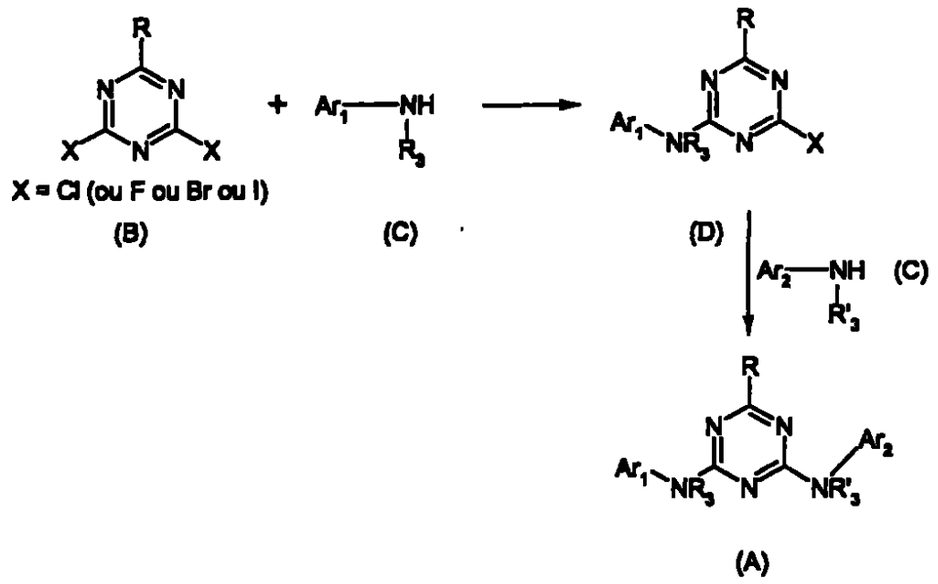


Schéma 2

Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine Ar_1NHR_3. On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux u un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine $Ar_2NHR'_3$ au produit de formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et le reflux.

19

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

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

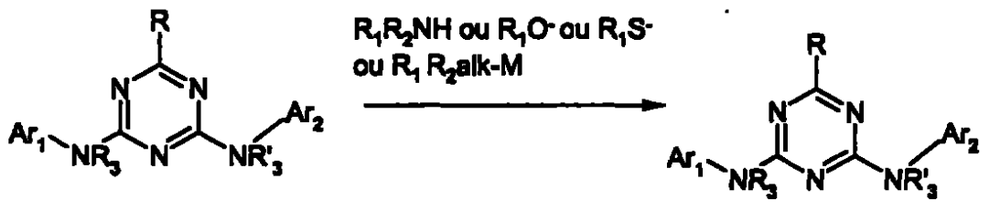
Les amines aromatiques ou hétéroaromatiques de formule générale (C) sont soit connues, soit peuvent être préparées aisément par les méthodes connues de synthèse d'amines aromatiques ou hétéroaromatiques.

Dans le cas où Ar_1 et Ar_2 sont différents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines Ar_1NHR_3 puis $Ar_2NHR'_3$ de formule générale (C) selon le schéma 2 :

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

Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels Ar_1NHR_3 et $Ar_2NHR'_3$ sont définis tels que précédemment et R représente un groupe NR1R2 ou OR1 ou SR1 ou alkR1R2 peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un atome d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène selon le schéma 3 :



(A) (A)

R = Cl (ou F ou Br ou I) R= NR_1R_2 ou OR_1 ou SR_1 ou R_1R_2alk

Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine R1R2NH ou d'alcoolate $R1O^-$ ou de thioalcoolate R1S ou d'organométallique R1R2alkM, M pouvant représenter par exemple le magnésium ou le lithium ou le zinc. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de

20

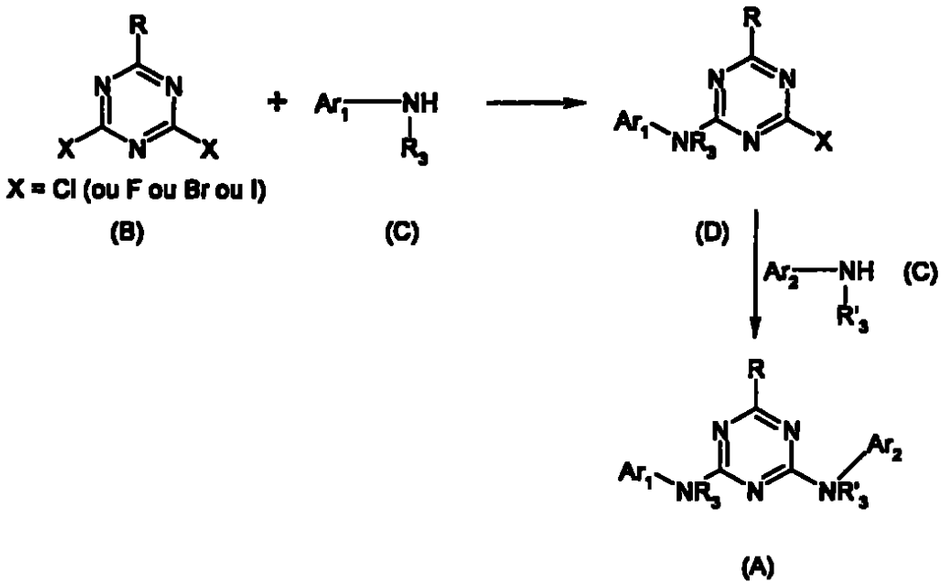


Schéma 2

Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine Ar_1NHR_3. On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine $Ar_2NHR'_3$ au produit de formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et le reflux.

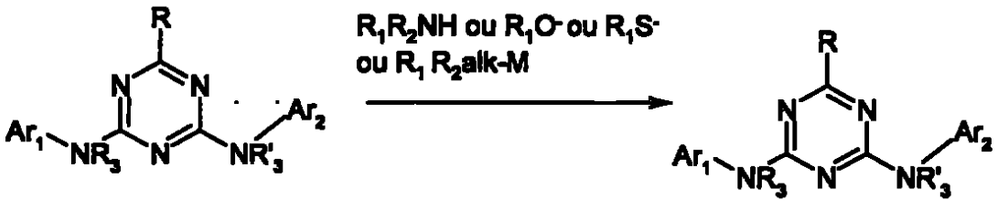
la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, , ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane, étant entendu que ces éthers sont les solvants utilisables lorsqu'on utilise un organométallique R1R2alkM , ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R1R2NH, on opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe $R1O^-$ ou $R1S^-$ on père préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre 50°C et le reflux. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R1R2alk on opère très préférentiellement dans un éther comme l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -70° et le reflux du milieu réactionnel.

Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de librairies, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1, 2, ou 3 en chimie parallèle et/ou

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

Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels Ar_1NHR_3 et $Ar_2NHR'_3$ sont définis tels que précédemment et R représente un groupe NR1R2 ou OR1 ou SR1 ou alkR1R2 peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un atome d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène selon le schéma 3 :



(A) (A)

R = Cl (ou F ou Br ou I) R= NR_1R_2 ou OR_1 ou SR_1 ou R_1R_2alk

Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine R1R2NH ou d'alcoolate $R1O^-$ ou de thioalcoolate R1S ou d'organométallique R1R2alkM, M pouvant représenter par exemple le magnésium ou le lithium ou le zinc. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de

combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

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

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

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

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres

reçue le 02/08/01

la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, , ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane, étant entendu que ces éthers sont les solvants utilisables lorsqu'on utilise un organométallique R1R2alkM , ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R1R2NH, on opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe $R1O^-$ ou $R1S^-$ on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre 50°C et le reflux. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R1R2alk on opère très préférentiellement dans un éther comme l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -70° et le reflux du milieu réactionnel.

Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de librairies, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1, 2, ou 3 en chimie parallèle et/ou

anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles.que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine

combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

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

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

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

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres

- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leur prodrug.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être determinée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

Oligonucléotides

Tous les olignucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligoncléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluorésceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est

anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles.que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine

vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

Tampons

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

Etude de Fluorescence

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

- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

- le méthotrexate et l'acide folinique

- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques

- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leur prodrug.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être determinée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

Oligonucléotides

Tous les olignucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligoncléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluorésceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est

extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

Tm en fluorescence

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

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces conditions,

vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

Tampons

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

Etude de Fluorescence

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

le Tm de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du Tm. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

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

Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

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

Une aliquote de 10^5 cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, $MgCl_2$ 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 0000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des proteines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de

reçue le 02/08/01

extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

Tm en fluorescence

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

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces conditi ns,

l'oligonucléotide TS ($^{5'}$AATCGTTCGAGCAGAGTT$^{3'}$), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext ($^{5'}$GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA$^{3'}$).

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

Tris HCl pH 8,3	20 mM
MgCl2	1,5 mM
Tween 20	0,005 % (P/V)
EGTA	1 mM
dATP	50 µM
dGTP	50 µM
dCTP	50 µM
dTTP	50 µM
Oligonucléotide TS	2 µg/ml
Oligonucléotide CXext	2 µg/ml
Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
Taq DNA polymérase	1 U/ml
alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmole)	0.5 µl
Extrait télomérase	200 ng sous un volume de 10 µl
Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 µl
Eau bi-distillée QS	50 µl

reçue le 02/08/01

le Tm de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentati n du Tm. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

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

Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

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

Une aliquote de 10^5 cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, $MgCl_2$ 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 0000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des proteines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de

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

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

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

15 minutes à 30°C,

1 minute à 90°C,

suivis de 30 cycles de,

30 secondes à 94°C,

30 secondes à 50°C,

et 1 minute 30 secondes à 72°C,

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

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

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

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

reçue le 02/08/01

l'oligonucléotide TS ($^{5'}$AATCGTTCGAGCAGAGTT$^{3'}$), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext ($^{5'}$GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA$^{3'}$).

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

Tris HCl pH 8,3	20 mM
MgCl2	1,5 mM
Tween 20	0,005 % (P/V)
EGTA	1 mM
dATP	50 µM
dGTP	50 µM
dCTP	50 µM
dTTP	50 µM
Oligonucléotide TS	2 µg/ml
Oligonucléotide CXext	2 µg/ml
Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
Taq DNA polymérase	1 U/ml
alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmole)	0.5 µl
Extrait télomérase	200 ng sous un volume de 10 µl
Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 µl
Eau bi-distillée QS	50 µl

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

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

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

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

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

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

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

Les lignées de cellules humaines A549 sont originaires de l'ATCC (Americam Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml,

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

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

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

15 minutes à 30°C,

1 minute à 90°C,

suivis de 30 cycles de,

30 secondes à 94°C,

30 secondes à 50°C,

et 1 minute 30 secondes à 72°C,

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

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

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

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

streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbelco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sont ensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de $4x10^4$ cellules/ml pour A549 et de $1,5x10^4$ cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01 µM, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

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

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

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi

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

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

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

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

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

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

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

Les lignées de cellules humaines A549 sont originaires de l'ATCC (Americam Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml,

logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

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

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

Exemple 1 : Préparation du N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine

Dans un ballon de 250 mL contenant 50 mL de DMF, s us agitation, on charge successivement 0.5g (0.0036 mol)de carbonate de potassium, 1g (0.00189 mol) de N6-[4-(2-methyl-4-dimethylamino-quinolin-6-ylamino)-6-chloro-[1,3,5]triazin-2-yl]-4-dimethylamino-2-methyl-quinoline-6-amine préparée selon le brevet W0001561 et 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimethyl-1,3-propanediamine, puis on porte 15 h. à 100°C. Le milieu réactionnel est concentré, repris par 100 mL d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé par 2x50 mL de NaOH 0.1N puis séché. On obtient ainsi 1.2 g de N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, qui est purifiée par flash chromatographie sur 30 g de silice (35-70μm) en éluant par un mélange (85/10/5) de dichlorométhane, méthanol et triéthylamine. On obtient alors, après séchage sous vide à 40°C, 0.45 g (41%) de N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbelco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sont ensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de $4x10^4$ cellules/ml pour A549 et de $1,5x10^4$ cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01 µM, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

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

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

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi

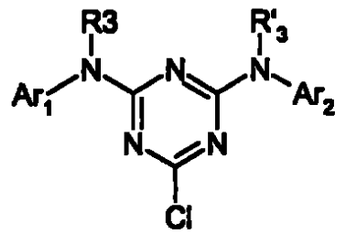
170
171

- analyse élémentaire : %C=64.845 (cal=66.3) ; %H=6.855 (cal=7.13) ; %N=25.275 (cal=26.58) ;
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, en ppm) : 1,73 (mt : 2H) ; 2,17 (s : 6H) ; 2,33 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 2,53 (s large : 6H) ;2,92 (mf : 12H) ; 3,43 (mt : 2H) ; 6,51 et 6,53 (2 s larges : 2H en totalité) ; 7,06 (mf : 1H) ; 7,51 (mt : 2H) ; de 8,10 à 8,30 (mt : 3H) ; 8,38 (mf : 1H) ; 9,24 (s large : 1H) ; 9,37 (s large : 1H).

Le tableau 1 ci-après donne les structures chimiques ainsi que les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique de 33 produits qui constituent, dans l'ordre chronologique où ce tableau les énonce, les exemples 1 à 33 de la présente invention qui illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Les exemples 1 à 28 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 50 mg de



4 mole-équivalents de R1-NH-R2 et 30 mg de carbonate de potassium dans 5 mL de DMF. On chauffe à 80° pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est généralement propre (pureté LC/MS >

logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

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

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

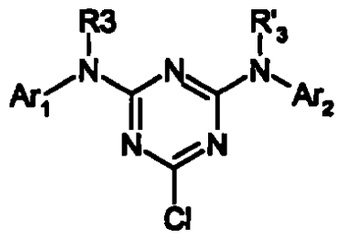
Exemple 1 : Préparation du N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine

Dans un ballon de 250 mL contenant 50 mL de DMF, sous agitation, on charge successivement 0.5g (0.0036 m l)de carbonate de potassium, 1g (0.00189 mol) de N6-[4-(2-methyl-4-dimethylamino-quinolin-6-ylamino)-6-chloro-[1,3,5]triazin-2-yl]-4-dimethylamino-2-methyl-quinoline-6-amine préparée selon le brevet W0001561 et 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimethyl-1,3-propanediamine, puis on porte 15 h. à 100°C. Le milieu réactionnel est concentré, repris par 100 mL d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé par 2x50 mL de NaOH 0.1N puis séché. On obtient ainsi 1.2 g de N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, qui est purifiée par flash chromatographie sur 30 g de silice (35-70µm) en éluant par un mélange (85/10/5) de dichlorométhane, méthanol et triéthylamine. On obtient alors, après séchage sous vide à 40°C, 0.45 g (41%) de N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

172

90%), il peut cependant être purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05% de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05% de TFA.

Les exemples 29 à 33 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :
Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 2 mole-équivalents d'hydrure de sodium et 2 mole-équivalents de R1OH dans 5 mL de dioxane. On porte à 40° pendant 30 mn. Puis on ajoute 50 mg de



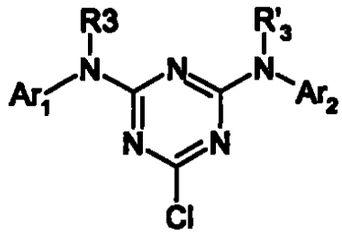
et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05% de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05% de TFA.

- analyse élémentaire : %C=64.845 (cal=66.3) ; %H=6.855 (cal=7.13) ; %N=25.275 (cal=26.58) ;
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, □ en ppm) : 1,73 (mt : 2H) ; 2,17 (s : 6H) ; 2,33 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 2,53 (s large : 6H) ;2,92 (mf : 12H) ; 3,43 (mt : 2H) ; 6,51 et 6,53 (2 s larges : 2H en totalité) ; 7,06 (mf : 1H) ; 7,51 (mt : 2H) ; de 8,10 à 8,30 (mt : 3H) ; 8,38 (mf : 1H) ; 9,24 (s large : 1H) ; 9,37 (s large : 1H).

Le tableau 1 ci-après donne les structures chimiques ainsi que les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique de 33 produits qui constituent, dans l'ordre chronologique où ce tableau les énonce, les exemples 1 à 33 de la présente invention qui illustrent la présente invention sans toutefois la limiter.

Les exemples 1 à 28 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 50 mg de



4 mole-équivalents de R1-NH-R2 et 30 mg de carbonate de potassium dans 5 mL de DMF. On chauffe à 80° pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est généralement propre (pureté LC/MS >

172
173

En opérant comme pour les exemples 29 à 33, mais en remplaçant R1OH par R1SH, on peut obtenir les produits de formule générale (I) dans lesquels A représente SR1 avec R1 tel que défini ci-dessus.

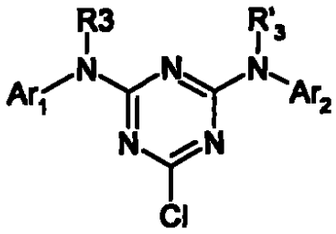
Exemple 34

Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés 1 à 33, données dans le tableau 1 sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

90%), il peut cependant être purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05% de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05% de TFA.

Les exemples 29 à 33 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 2 mole-équivalents d'hydrure de sodium et 2 mole-équivalents de R1OH dans 5 mL de dioxane. On porte à 40° pendant 30 mn. Puis on ajoute 50 mg de



et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05% de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05% de TFA.

En opérant comme pour les exemples 29 à 33, mais en remplaçant R1OH par R1SH, on peut obtenir les produits de formule générale (I) dans lesquels A représente SR1 avec R1 tel que défini ci-dessus.

Exemple 34

Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés 1 à 33, données dans le tableau 1 sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

REVENDICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine
- le cycle aromatique représente
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine ou

◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4,

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

  avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par

REVENDICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

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

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

  ◊ une benzamidine ou

  ◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

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

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

  ◊ une benzamidine ou

  ◊ une pyridine ou

un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amin , (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4,

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

  avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle,

un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué .

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

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

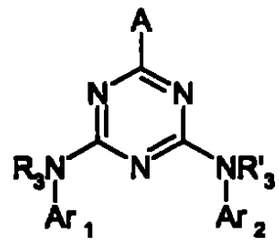
ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

4 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines et des quinazolines.

5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

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



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle

YQ.

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle,

178
179

en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

• NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

pyrrolidinyle, morpholinyle u thiomorpholinyle,

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

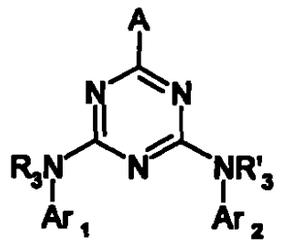
ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

4 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines et des quinazolines.

5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

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



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène u un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

* quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

• une benzamidine ou

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

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

• Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou

• Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou

42

en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

• NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

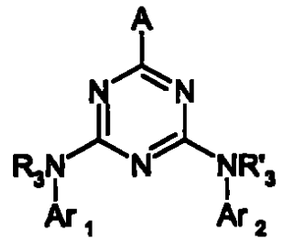
+80 181

plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

7 - Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

43

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

* quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques u différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

• une benzamidine ou

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

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

• Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou

• Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamin éventuellement substitué par un ou

LH
182

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

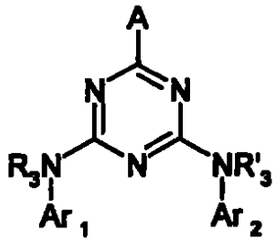
- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

7 - Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

* quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

  • un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

  • une benzamidine ou

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

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

  • Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou

  • Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

    * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhylé, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

185
184

C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi u tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

8 - Composés selon la revendication 6 ou 7 caractérisés en ce que

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

• NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

Y6

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

  * quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

    • un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

    • une benzamidine ou

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

  * quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

    • Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou

    • Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

      * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamin éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamin en C1-C4, dialkylamino en C1-

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

- ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué,

ou un de ses sels, ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

10 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que le groupe A représente :

C4 pour chaque groupe alkyle, nitr , alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

8 - Composés selon la revendication 6 ou 7 caractérisés en ce que

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

* NR1R2 avec R1 et R2 identiques u différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1; un radical quinuclidine , un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl)amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

12 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisés en ce quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques, Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

13 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisés en ce quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

- ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué,

ou un de ses sels, ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

10 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que le groupe A représente :

identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

Ar_2 représente

* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbaz le, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

14 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau

XY

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl)amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

12 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisés en ce quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques, Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quin lyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

13 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisés en ce quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb

quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amin , pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

15 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un radical pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 soit un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

16 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

17 - Composés selon l'une quelconque des revendicati ns 6 à 8 répondant aux produits des exemples 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 et 33 du tableau 1.

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

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

20 - Utilisation des composés de la revendication 19 comme produit pharmaceutique à usage humain.

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

identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

Ar_2 représente

- un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
- un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

14 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quin linium dont le noyau

188
189

22 - Associations selon la revendication 21 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

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

24 - Associations selon l'une quelconque des revendications 21 à 23 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

15 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un radical pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 soit un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

16 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

17 -Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)

2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).

18 - Utilisation des composés de la revendication 1 pour la préparation d'un médicament ayant une activité inhibitrice des télomérases.

19 - - Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament ayant une activité anticancéreuse.

20 - Utilisation des composés de la revendication 19 comme produit pharmaceutique à usage humain.

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

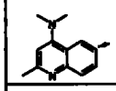
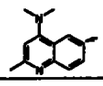
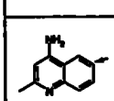
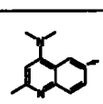
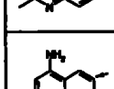
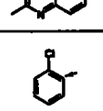
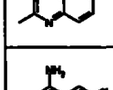
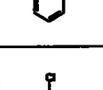
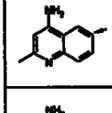
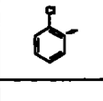
22 - Associations selon la revendication 21 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les flu ropyrimidines, les analogues de cytidine, les

analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

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

24 - Associations selon l'une quelconque des revendications 21 à 23 caractérisées en ce que chacun des composés ou des radiations est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

TABLEAU 1

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	11,3	0,55	0,23	1
	H		H	N		H	18	0.08	10	2
	H		H	N		H	5,5	2,1	8	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

1er dépôt

TABLEAU 1

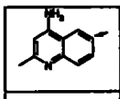
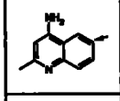
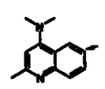
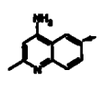
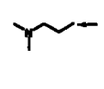
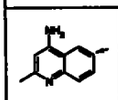
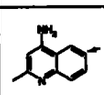
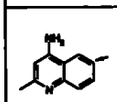
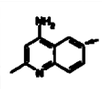
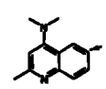
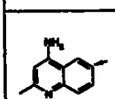
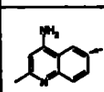
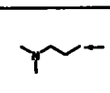
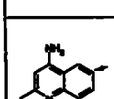
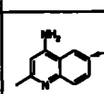
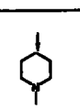
	H		H	N		H	3,0	2,4		7
	H		H	N			1,5	3,2		8
	H		H	N		H	10,0	0,1		9
	H		H	N		H	8,9	0,36		10
	H		H	N		H	11,4	0,16		11
	H		H	N		H	9,4	0,3		12
	H		H	N		H	7,2	0,26		13

TABLEAU 1

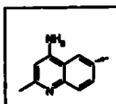
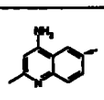
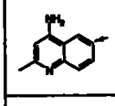
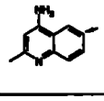
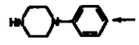
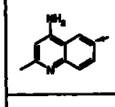
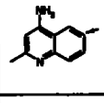
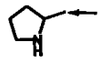
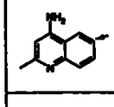
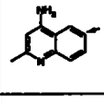
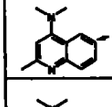
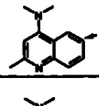
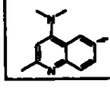
	H		H	N			4,4	0,21		14
	H		H	N		H	2,7	0,19	1,85	15
	H		H	N		H	7,3	0,08		16
	H		H	N		H	17,1	0,1	2,73	17
	H		H	N		H	2,4	1,2	2,88	18
	H		H	N		H	3,5	0,53	0,3	19
	H		H	N			6,4	0,44	0,35	20

TABLEAU 1

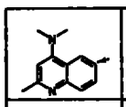
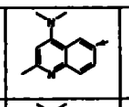
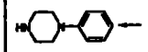
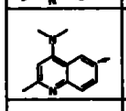
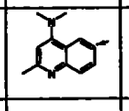
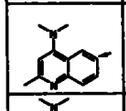
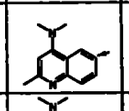
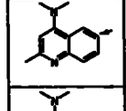
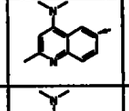
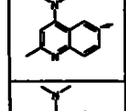
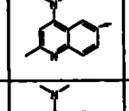
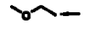
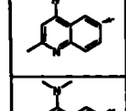
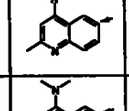
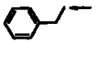
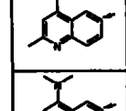
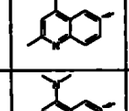
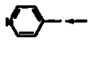
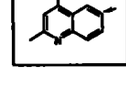
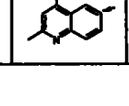
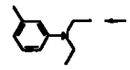
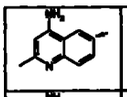
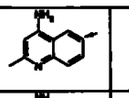
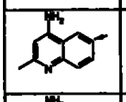
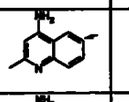
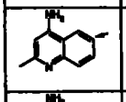
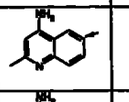
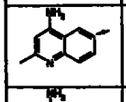
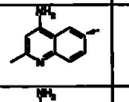
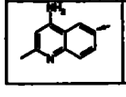
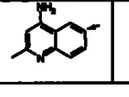
	H		H	N		H	11,0			21
	H		H	N		H	2,7	0,34		22
	H		H	N			9,2	3,0		23
	H		H	N			9,7	1,8		24
	H		H	N		H	4,2	2,2		25
	H		H	N		H	4,8	1,1		26
	H		H	N		H	11,0	0,6		27
	H		H	N		H	10,6	0,9		28

TABLEAU 1

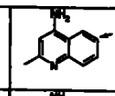
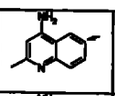
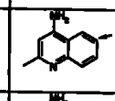
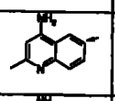
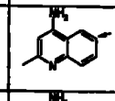
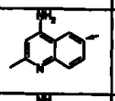
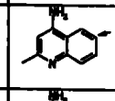
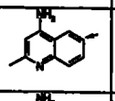
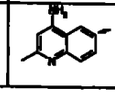
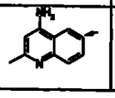
	H		H	O		H	20,3	0,32		29
	H		H	O		H	6,8	1,1		30
	H		H	O		H	16,3	0,3		31
	H		H	O		H	10,0	0,3		32
	H		H	O		H	10,0	0,4		33

1er depot

Modifiee le 07/10/01

reçue le 01/10/01

TABLEAU 1

260870 V0243/001		H		H	O		no	20,3 4 5	0,32 0.47		29
260880 V0243/004		H		H	O		no	6,8 15.5	1,1 0.24		30
260881		H		H	O		no	15,3	0,3		31
260882		H		H	O		no	10,0	0,3		32
260883		H		H	O		no	10,0	0,4		33

103
194

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

cerfa N° 11235*02

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	ST 01013
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	01 03916

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymon Aron
92160 ANTONY

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		MAILLIET	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	87 rue Dalayrac	
	Code postal et ville	94120	FONTENAY SOUS BOIS
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		LAOUI	
Prénoms		Abdelazize	
Adresse	Rue	876 Sunset Ridge Road	
	Code postal et ville	08807	BRIDGEWATER, New Jersey (USA)
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		RIOU	
Prénoms		Jean-François	
Adresse	Rue	2 rue Chabaud	
	Code postal et ville	51100	REIMS
Société d'appartenance *(facultatif)*			

**DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

Antony, le 31 juillet 2001

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

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

194
195

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	ST 01013
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	01 03916

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymon Aron
92160 ANTONY

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		DOERFLINGER	
Prénoms		Gilles	
Adresse	Rue	Résidence les Millepertuis Bât. B3	
	Code postal et ville	91940	LES ULIS
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		MERGNY	
Prénoms		Jean-Louis	
Adresse	Rue	25 rue Delescluze	
	Code postal et ville	94800	VILLEJUIF
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		HAMY	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	42 rue Hoffet	
	Code postal et ville	68110	ILLZACH
Société d'appartenance *(facultatif)*			

**DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

Antony, le 31 juillet 2001

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

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

195
196

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa N° 11 239*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	ST 01013
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	01 03916

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymon Aron
92160 ANTONY

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		CAULFIELD	
Prénoms		Thomas	
Adresse	Rue	7 rue Raffet	
	Code postal et ville	75016	PARIS
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance *(facultatif)*			

DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)

Antony, le 31 juillet 2001

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

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

196

197

REPUBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL - INPI

PATENTE DE INVENCIÓN

CERTIFICADO DE UTILIDAD – CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada conforme de una solicitud de derecho de propiedad industrial depositada en el Instituto.

Dado en París, el 10 de enero de 2002

Por el Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

Martine PLANCHE (firma ilegible)

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
SEDE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Teléfono 33 (1) 53 04 53 04
Telefax 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

ESTABLECIMIENTO PUBLICO NACIONAL - CREADO POR LA LEY NO. 51-444 DEL 19 DE ABRIL DE 1951

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 desoxiribonucléico (ADN) o del ácido ribonucléico (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 guaninAs). 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 observo 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 observo 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 93(7), 2635-2639). Entre los compuestos no nucleotídicos que se utilizaron en el arte anterior, se puede mencionar las diaminoantraquinonas (Sun et al. J. Med. Chem. 40 (14), 2113-6) o las dietiloxadicarbocianinas (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 carbocianinas que contienen al menos siete ciclos de los cuales dos son heterociclos.

De manera muy extraña, se observo 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 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

129
200

◊ una benzamidina o

◊ una piridina.

- 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 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; 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; alquilenoamino 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 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 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 está definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituidos 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,

29
202

- 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.

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.

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

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,

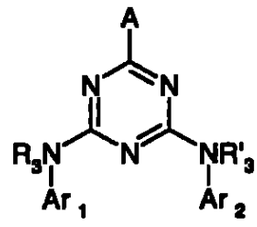
siendo estos compuestos bajo todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La presente invención tiene en particular por objeto los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que los grupos diacinas son pirimidinas o quinazolinas.

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.

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) 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 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,

204
205

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

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 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 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 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.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

1. cuando Ar_1 y Ar_2 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 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

206

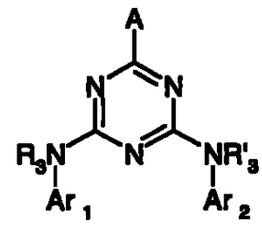
207

* 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, 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.

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 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,

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 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 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,

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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 unida 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, 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.

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

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 anteriormente; 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, Ar_1 y Ar_2 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 unida en posición –4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo,

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 alquileno en C1-C4 o alquenileno 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.

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.

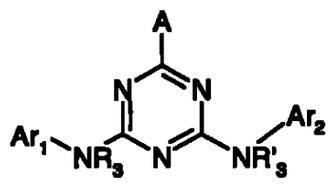
Entre los productos preferidos tales y como definidos anteriormente, se puede mencionar los productos de los ejemplos 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 y 33, de la tabla 1 a continuación.

Es claro que las estructuras quinoleína pueden ser sustituidas por cualquier otro grupo que no interviene en la aplicación en cuestión. De esta manera, se incluyen en la definición de los grupos quinoleínos los grupos acridinos o isoquinoleínos o quinazolinos o quinoxalinos o ftalazinos o benzotiacinos o benzoxazinos o fenoxazinos o fenotiacinos.

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

Otro objeto de la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (I) como producto farmacéutico para uso humano.

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

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-(quinoclirin-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)

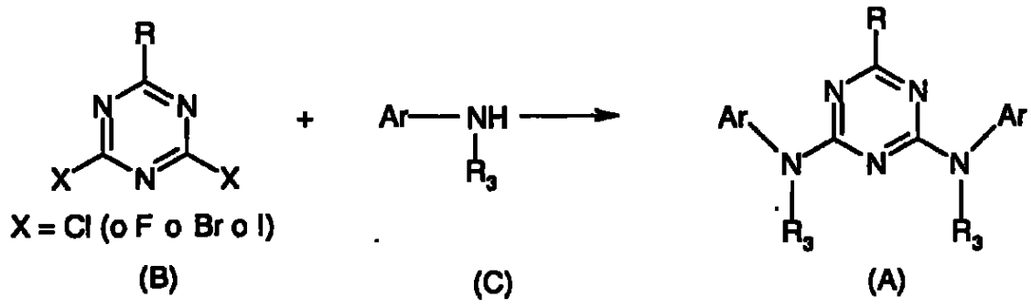
- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)metilamino-[1,3,5]triacina (ejemplo 27)

- 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)

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 carbón 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

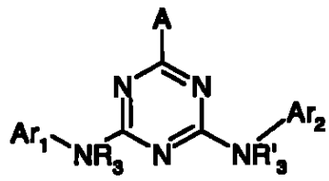
- el 2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(fenilmetil)oxi-[1,3,5]triacina (ejemplo 33)

Es claro que las estructuras quinoleína pueden ser sustituidas por cualquier otro grupo que no interviene en la aplicación en cuestión. De esta manera, se incluyen en la definición de los grupos quinoleínos los grupos acridinos o isoquinoleínos o quinazolinos o quinoxalinos o ftalazinos o benzotiacinos o benzoxazinos o fenoxazinos o fenotiacinos.

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

Otro objeto de la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (I) como producto farmacéutico para uso humano.

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

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.

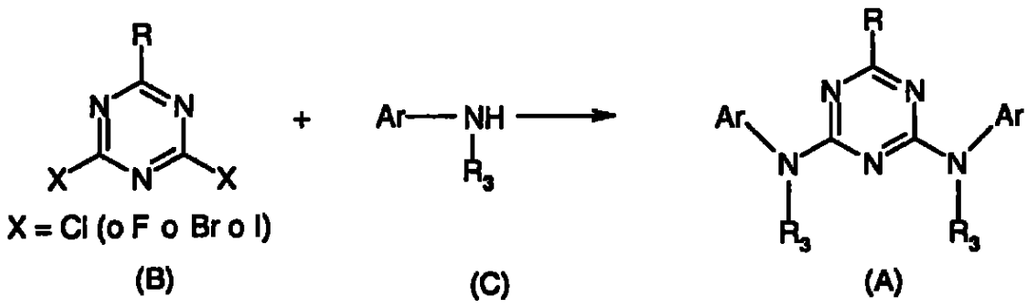
Los dihalógeno o trihalógeno-s-triacinas de fórmula general (B) son bien sea comerciales o conocidos y se pueden obtener en las condiciones descritas en la literatura.

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:

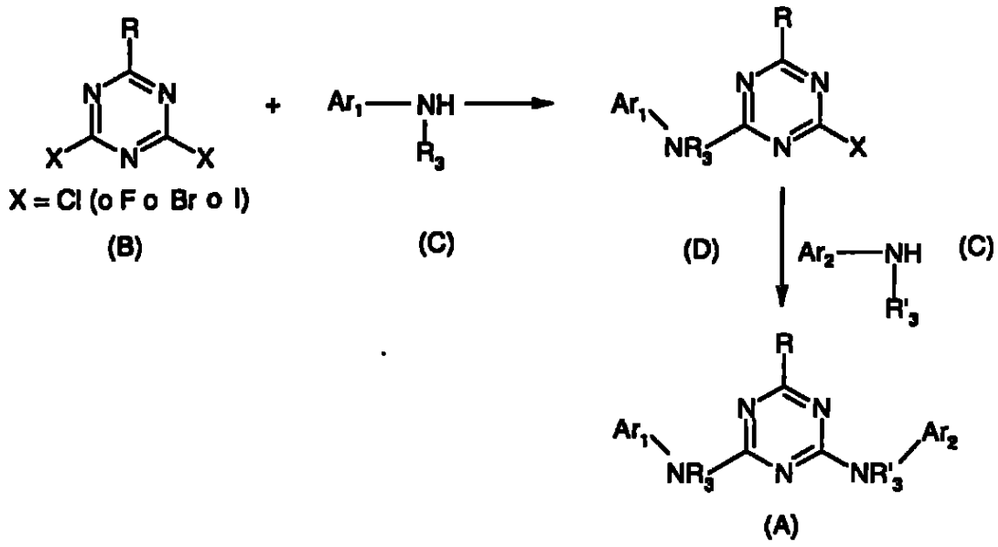
Ar_2 por una parte y R_3 y R'_3 por otra parte son idénticos y definidos tal como anteriormente y R representa un átomo de halógeno tal y como cloro o flúoro, una función amino, alquilamino o dialquilamino cuyas partes alquilas alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbón alquiloxi o alquiltio 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



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.

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.

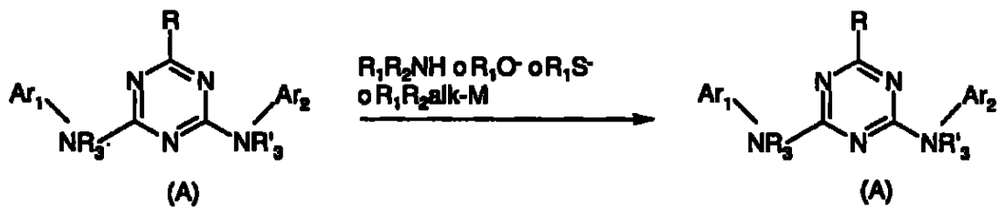
Cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes, la triacina de fórmula general A se puede obtener mediante desplazamiento secuencial de los átomos de halógeno, muy generalmente, átomos de cloro, productos de fórmula general (B) por las aminas Ar_1NHR_3 luego $Ar_2NHR'_3$ de fórmula general (C) según el esquema 2:

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

Método general 2

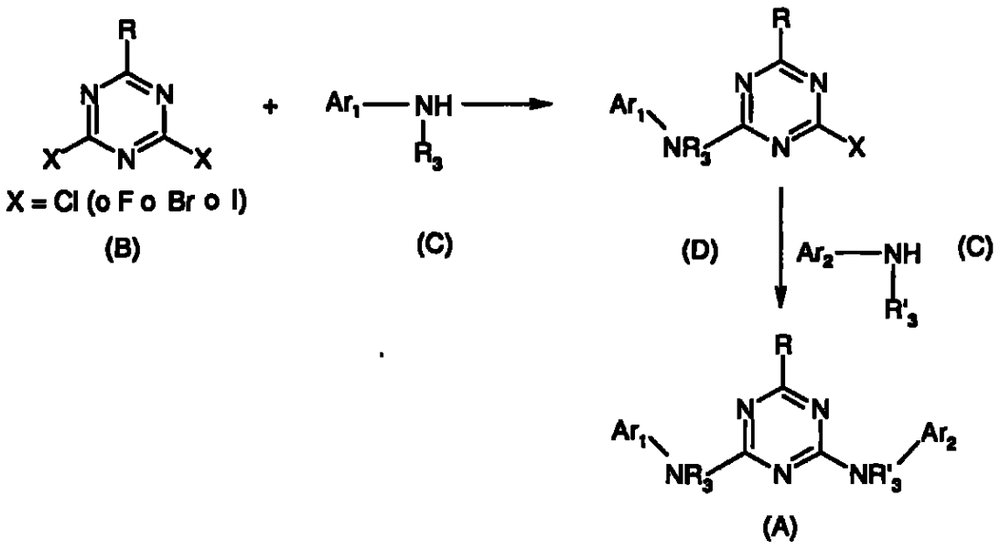
Según un segundo método, los productos de fórmula general (A), en los cuales el Ar_1NHR_3 y $Ar_2NHR'_3$ son definidos tales y como anteriormente y R representa a un grupo NR1R2 o OR1 o SR1 o alkR1R2, también pueden ser preparados mediante desplazamiento nucleófilo de un átomo de halógeno, en general 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 R1R2NH o de alcoholato $R1O^-$ o de tioalcoholato R1S o de organometálico R1R2alkM,

pudiendo M representar por ejemplo el magnesio o el litio o el zinc. La reacción se produce en medio inerte en las condiciones de



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.

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 R1R2alkM o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF, el DMSO o la NMP. Cuando el

223

224

grupo entrante representa un grupo R1R2NH 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.

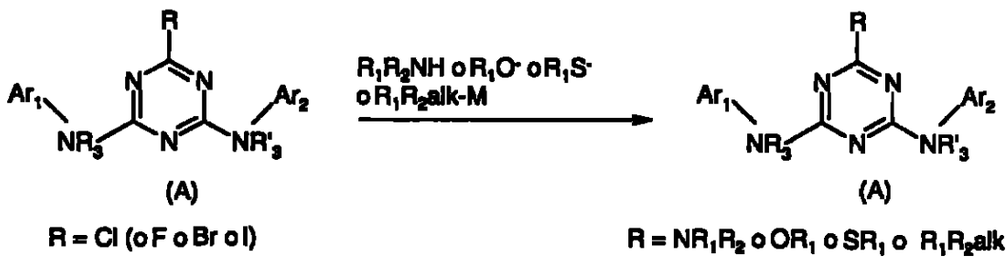
Se entiende que las s-triacinas de fórmula general se pueden obtener bajo la forma de librerías, aplicando los métodos descritos en los esquemas 1, 2 o 3 en química paralela y/o

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 NR1R2 o OR1 o SR1 o alkR1R2, 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



224
225

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 R1R2NH o de alcoholato $R1O^-$ o de tioalcoholato R1S o de organometálico R1R2alkM, pudiendo M representar por ejemplo el magnesio o el litio o el zinc. La reacción se produce en medio inerte en las condiciones de

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 estomago. 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 con otros

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 R1R2alkM o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF, el DMSO o la NMP. Cuando el grupo entrante representa un grupo R1R2NH 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

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 procarbazina y la hexametilmelamina,

- Los derivados del platino como en particular el cistaplatino, 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 losoxantrona,
- 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-mercaptomurina, las 6-tioguanina,

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 estomago. 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 con otros

- Los análogos de adenosina tales y como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina,

- El metotrexato y el ácido folínico,

- Las encimas y compuestos varios tales y como la L-asparginasa, 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

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 procarbazina y la hexametilmelamina,

- Los derivados del platino como en particular el cistaplatino, 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 losoxantrona,

- 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-mercaptomurina, las 6-tioguanina,

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.

Tampones

Todas las experiencias se realizaron en un tampón 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 tampón. A la concentración final de 0.2 µM 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 mn. 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

- Los análogos de adenosina tales y como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina,

- El metotrexato y el ácido folínico,

- Las encimas y compuestos varios tales y como la L-asparginasa, 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

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".

Tm en fluorescencia

Previamente, se prepara una solución patrón de oligonucleótido con una concentración en segmento de 0.2 µM en un tapón 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 Tm. En estas condiciones,

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.

Tampones

Todas las experiencias se realizaron en un tampón 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 tampón. A la concentración final de 0.2 µM 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

el Tm 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 Tm. 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, estreptomicina 200 µg/ml, gentamicina 50 µg/ml y con una adición del 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor.

Se centrifuga una alícuota de 10^6 células a 3000xg y se quita la parte flotante. Se vuelve a suspender la base de células mediante varias tomas de pipeta sucesivas en 200 µl 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 16.000xG durante 20 minutos a 4°C y se recupera 160 µl 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

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".

Tm en fluorescencia

Previamente, se prepara una solución patrón de oligonucleótido con una concentración en segmento de 0.2 µM en un tapón 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 Tm. En estas condiciones,

oligonucleótido TS ($^{5'}$AATCGTTCGAGCAGAGTT$^{3'}$) 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 µM). A la reacción de extensión, le sigue una amplificación PCR de los productos de extensión con la ayuda de los oligonucleótidos TS y CXext ($^{5'}$GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA$^{3'}$).

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

Tris HCl pH 8.3	20 mM
MgCl2	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

el Tm 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 Tm. 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, estreptomicina 200 µg/ml, gentamicina 50 µg/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 3000xg y se quita la parte flotante. Se vuelve a suspender la base de células mediante varias tomas de pipeta sucesivas en 200 µl 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 16.000xG durante 20 minutos a 4°C y se recupera 160 µl 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

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 µl debajo de la capa de aceite y se mezcla con 5 µl 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.

oligonucleótido TS (^{5}AATCGTTCGAGCAGAGTT^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 µM). 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}GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA^3).

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

Tris HCl pH 8.3	20 mM
MgCl2	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

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 µM.

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/ml,

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 µl debajo de la capa de aceite y se mezcla con 5 µl 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.

Estreptomicina 200 µg/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 µg/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 $4x10^4$ células/ml para A549 y $1.5x10^4$ 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 µM, cada punto en cuadriplicado). 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:

(Valor compuesto – valor blanco / Valor control células – valor blanco) x 100.

Se determina la concentración de compuesto que induce una inhibición del 50% del crecimiento (IC50) con la ayuda de una representación gráfica semi

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.

241
242

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 μM.

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/ml,
logarítmica 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.

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

En un matraz de 250 mL que contiene 50 mL de DMF, bajo agitación, se carga sucesivamente 0.5 g (0.0036 mol) de carbonato de potasio, 1 g (0.00189 mol) de n6-[4-(2-metil-4-dimetilamino-quinolein-6-ilamino)-6-cloro-[1,3,5]triacin-2-il]-4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-amina 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 N,N'-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)-N''-(3-dimetilamino-propil)-[1,3,5]triacina, bajo la forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

Estreptomicina 200 µg/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 µg/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 $4x10^4$ células/ml para A549 y $1.5x10^4$ 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 µM, cada punto en cuadriplicado). 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:

(Valor compuesto – valor blanco / Valor control células – valor blanco) x 100.

Se determina la concentración de compuesto que induce una inhibición del 50% del crecimiento (IC50) con la ayuda de una representación gráfica semi

243
244

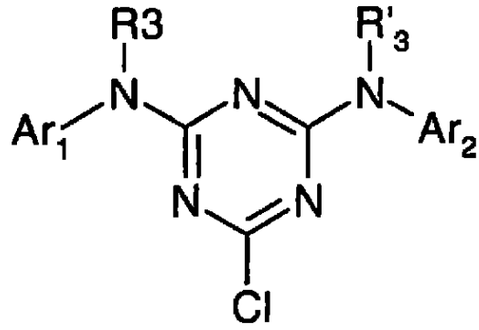
- Análisis elemental %C=64.845 (cal=66.3);%H=6.855 (cal=7.13);%N=25.275 (cal=26.58):

  - Espectro de R.M.N. ^1H (300MHz), $(CD_3)_2SO$ 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).

La tabla 1 a continuación muestra las estructuras químicas así como las actividades G-cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de 33 productos que constituyen, en orden cronológico en que esta tabla los anuncia, los ejemplos 1 a 33 de la presente invención que ilustran la presente invención sin limitarla de forma alguna.

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 uno noche. Después de dejar enfriar, se diluye con 30 mL de agua y se filtra el precipitado obtenido. Generalmente, el producto bruto así aislado esta limpio (pureza LC/MS >

logarítmica 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.

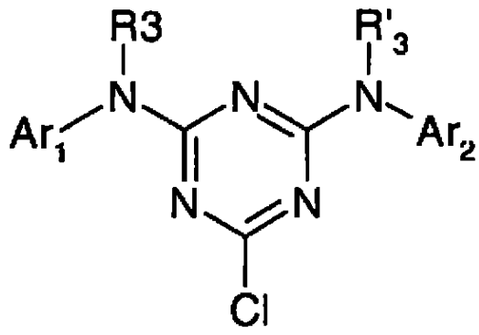
Ejemplo 1: preparación del N,N'-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)-N''-(3-dimetilamino-propil)-[1,3,5]triacina

En un matraz de 250 mL que contiene 50 mL de DMF, bajo agitación, se carga sucesivamente 0.5 g (0.0036 mol) de carbonato de potasio, 1 g (0.00189 mol) de n6-[4-(2-metil-4-dimetilamino-quinolein-6-ilamino)-6-cloro-[1,3,5]triacin-2-il]-4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-amina 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 N,N'-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)-N''-(3-dimetilamino-propil)-[1,3,5]triacina, bajo la forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

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.

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 µM, con un diámetro de 3 mm y una longitud de 50 mm, eluyendo mediante un gradiente alineado de elusión constituido en el tiempo inicial (t0 = 0 mn) por medio de agua adicionada de 0.05% de TFA y al tiempo final (tf = 4 mn) por acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA.

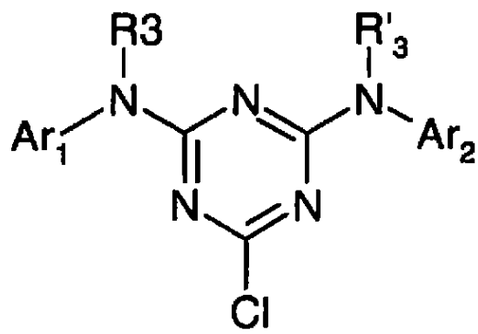
- Análisis elemental %C=64.845 (cal=66.3);%H=6.855 (cal=7.13);%N=25.275 (cal=26.58):

  - Espectro de R.M.N. ^1H (300MHz), $(CD_3)_2SO$ 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).

La tabla 1 a continuación muestra las estructuras químicas así como las actividades G-cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de 33 productos que constituyen, en orden cronológico en que esta tabla los anuncia, los ejemplos 1 a 33 de la presente invención que ilustran la presente invención sin limitarla de forma alguna.

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 uno noche. Después de dejar enfriar, se diluye con 30 mL de agua y se filtra el precipitado obtenido. Generalmente, el producto bruto así aislado esta limpio (pureza LC/MS >

Operando según descripción anterior para los ejemplos 29 a 33, pero reemplazando R1OH por R1SH, se pueden obtener los productos de fórmula general (I) en donde A representa SR1 con R1 tal como se definió anteriormente.

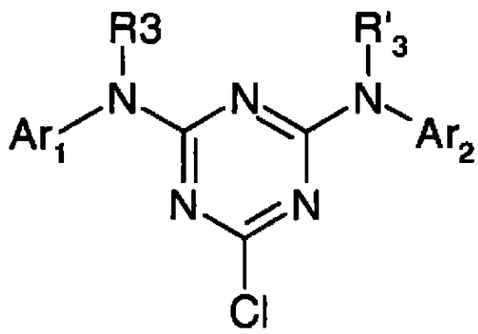
Ejemplo 34

Las actividades G–cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de los diferentes compuestos ejemplificados 1 a 33, dadas en la tabla 1 se determinan según los protocolos operatorios descritos anteriormente.

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.

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 µM, con un diámetro de 3 mm y una

longitud de 50 mm, eluyendo mediante un gradiente alineado de elusión constituido en el tiempo inicial (t0 = 0 mn) por medio de agua adicionada de 0.05% de TFA y al tiempo final (tf = 4 mn) por acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA.

Operando según descripción anterior para los ejemplos 29 a 33, pero reemplazando R1OH por R1SH, se pueden obtener los productos de fórmula general (I) en donde A representa SR1 con R1 tal como se definió anteriormente.

Ejemplo 34

Las actividades G–cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de los diferentes compuestos ejemplificados 1 a 33, dadas en la tabla 1 se determinan según los protocolos operatorios descritos anteriormente.

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 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, 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 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 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; 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; alquilenoamino 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 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

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 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, 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 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 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 radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1–C4;

siendo entendido que cuando R1 y R2 son 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.

- ◊ 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; alquilenoamino 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 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

2 – Compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de los telomeros 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 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 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, (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,

  un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente; un radical quinuclidino; un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1–C4;

siendo entendido que cuando R1 y R2 son 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.

Pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolino,

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

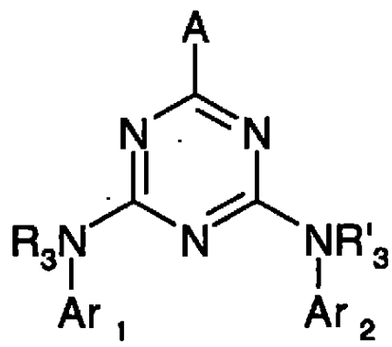
o una de sus sales,

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

4 – Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizados en que los grupos diacinos son pirimidinas y quinazolinas.

5 – Compuestos según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4 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 morfolinilo.

6 – Compuestos según la reivindicación 1 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

2 – Compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de los telomeros 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 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 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, (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,

en C1-C6 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

Pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolino,

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

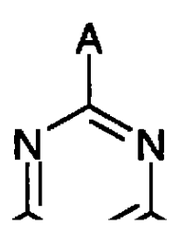
o una de sus sales,

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

4 – Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizados en que los grupos diacinos son pirimidinas y quinazolinas.

5 – Compuestos según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4 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 morfolinilo.

6 – Compuestos según la reivindicación 1 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

- 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.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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 halógena, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o

en C1-C6 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,

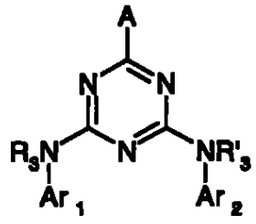
- un grupo OR1 o SR1 en cual R1 tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, o

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.

7 - Compuestos 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:

- 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.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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 halógena, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o

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

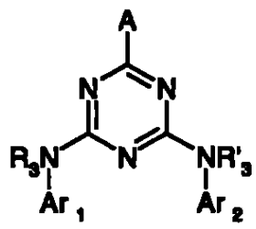
- un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por R1 R2, tales y como definidos anteriormente,

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.

7 - Compuestos 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:

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

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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-

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,

C4 por 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.

8 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7 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,

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

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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-

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.

9 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 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.

10 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizados en que Ar_1 y Ar_2 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.

11 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizados en que el grupo A representa:

C4 por 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.

8 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7 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,

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.

12 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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.

13 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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,

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.

9 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 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.

10 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizados en que Ar_1 y Ar_2 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.

11 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizados en que el grupo A representa:

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.

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 quinolina, benzimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina, eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileno en C1-C4 o alquenileno en C2-C4.

14 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 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

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.

12 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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.

13 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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,

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.

15 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 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.

16 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizados en que A representa un radical O-fenilo, O-piridilo o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

17 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 que responden a los productos de los ejemplos 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 y 33 de la tabla 1.

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

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

20 – Utilización de los compuestos de la reivindicación 19 como producto farmacéutico de uso humano.

21 – Asociaciones terapéuticas constituidas de un compuesto según la reivindicación 1 y de otro compuesto anticanceroso.

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.

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 quinolina, benzimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina, eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileno en C1-C4 o alquenileno en C2-C4.

14 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 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

22 – Asociaciones según la reivindicación 21 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 antivasculares.

23 – Asociación terapéutica constituida de un compuesto según la reivindicación 1 y de radiaciones.

24 – Asociaciones según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 caracterizadas en que cada uno de los compuestos o tratamientos se administra en forma simultánea, separada o secuencial.

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.

15 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 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.

16 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizados en que A representa un radical O-fenilo, O-piridilo o O-alquilo sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino.

17 - Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que responden a los productos 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-(quinoclirin-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) .

18. Utilización de los compuestos de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento que tiene actividad inhibidora de telomerasas.

19. Utilización de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un medicamento que tiene actividad anticancerosa.

20 – Utilización de los compuestos de la reivindicación 19 como producto farmacéutico de uso humano.

21 – Asociaciones terapéuticas constituidas de un compuesto según la reivindicación 1 y de otro compuesto anticanceroso.

22 – Asociaciones según la reivindicación 21 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 antivasculares.

23 – Asociación terapéutica constituida de un compuesto según la reivindicación 1 y de radiaciones.

24 – Asociaciones según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 caracterizadas en que cada uno de los compuestos o tratamientos se administra en forma simultánea, separada o secuencial.

(A) 279
280

REPUBLIQUE FRANCAISE

Colombie

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

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

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1...

Fait à Paris, le 01 MARS 2002

1. — République Française
Le présent acte public
2. — a été signé par deux dem...
3. — agissant en qualité de deux dem...
4. — est revêtu du sceau de l'INPI

ATTESTE
L'An ... 27/02/02
... la Com...
13357

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

Martine PLANCHE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE
SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

1er depot

230
281

INPI

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

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190600

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES: 2 AOUT 2001
DATE: 75 INPI PARIS
LIEU:

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI: 0110370

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI: 0 2 AOUT 2001

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*: ST 01013A

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE	Cochez l'une des 4 cases suivantes		
Demande de brevet	☒		
Demande de certificat d'utilité	☐		
Demande divisionnaire	☐		
Demande de brevet initiale	N°	Date / /	
ou demande de certificat d'utilité initiale	N°	Date / /	
Transformation d'une demande de brevet européen *Demande de brevet initiale*	☐ N°	Date / /	

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation / Date / / / N°
	Pays ou organisation / Date / / / N°
	Pays ou organisation / Date / / / N°
	☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR	☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale	AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms		
Forme juridique	Société anonyme	
N° SIREN	3 .0 .4 .4 .6 .3 .2 .8 .4	
Code APE-NAF	. . .	
Adresse — Rue	20 avenue Raymond Aron	
Adresse — Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays	France	
Nationalité	Française	
N° de téléphone *(facultatif)*	01 55 71 71 71	
N° de télécopie *(facultatif)*	01 47 02 50 14	
Adresse électronique *(facultatif)*	www.aventis.com	

1er dépôt

INPI

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réservé à l'INPI

DATE 2 AOUT 2001
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0110370

DB 540 W /110202

Vos références pour ce dossier : *(facultatif)*		ST 01013A
6 MANDATAIRE		
Nom		BOURGOUIN-MULLER
Prénom		Alessandra
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		copie ci-jointe
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92165 ANTONY CEDEX
N° de téléphone *(facultatif)*		01 49 91 52 44
N° de télécopie *(facultatif)*		01 55 71 72 91
Adresse électronique *(facultatif)*		alessandra.bourgouin-muller@aventis.com
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		☐ Oui ☒ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		☒ ☐
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques ☐ Oui ☒ Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques ☐ Requise pour la première fois pour cette invention *(joindre un avis de non-imposition)* ☐ Requise antérieurement à ce dépôt *(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)* :
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

L. GUICHET

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

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

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

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

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement senescente. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que

ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

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

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

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

inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
  - ◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine
- le cycle aromatique représente
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine ou
  - ◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes

alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4 ;

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

    avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un

radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

Parmi les composés définis ci-dessus, on peut citer les composés caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle ; pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyl avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

Parmi les composés définis ci-dessus, on peut notamment citer les composés caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylamino+, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle, pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ;

un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

Parmi les composés définis ci-dessus, on peut citer les composés caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényl et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcoxy-alkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurycarbonyle, quinolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

La présente invention a pour objet les composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie ci-dessus.

La présente invention concerne ainsi des composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine
- le cycle aromatique représente
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine ou
  - ◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe

alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4,

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

  avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus;

un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

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

Le cycle aromatique représente notamment un radical quinaldine, quinoleine, benzamidine, pyridine et phényle tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus.

Comme cycle en C3-C8 que peuvent former les parties alkyles des radicaux dialkylamino définis ci-dessus, on peut citer par exemple les cycles aziriridine, azétidine, pyrrolidine, oxazolidine, thiazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiomorpholine ou encore azépine.

Dans les produits ci-dessus et ci-après, les radicaux chimiques ont leurs sens usuels que l'on trouve dans les documents de travail de l'homme du métier et notamment répondent aux définitions suivantes:

- le terme radical alkyle désigne des radicaux linéaires ou ramifiés notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical alcoxy désigne des radicaux linéaires ou ramifiés notamment les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, fluor, brome ou d'iode, et notamment de chlore et de fluor

le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclohexyle, cyclopropyle, cyclobutyle et également les radicaux cycloheptyle et cyclooctyle

-le terme alkylphényle désigne un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tels que définis ci-dessus linéaires ou ramifiés de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone

les termes NH(alk) et N(alk)(alk) désignent un radical amino substitué respectivement par un ou deux

radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone

le terme acylamino désigne les radicaux -C(O)-NH2, -C(O)-NH(alk) et -C(O)-N(alk)(alk) dans lesquels les radicaux NH(alk) et N(alk)(alk) ont la signification indiquée ci-dessus

-le terme acyle désigne un radical R-C(O)- dans lequel R représente un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 8 atomes de carbone ou un radical carbocyclique ou hétérocyclique saturé ou pas, choisi par exemple parmi les cycles définis ci-dessus aromatiques ou non aromatiques : le terme acyle désigne ainsi par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyle, hexanoyle, benzoyle, pyrrolidinyl-carbonyle, pyrazinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, furylcarbonyle ou furfurylcarbonyle.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

288
289

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyl-oxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, béta-éthane-disulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldi-sulfoniques.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des produits de formule (I) sont en particulier des sels utilisables, non toxiques : de tels sels des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent être obtenus par les méthodes ordinaires connues de l'homme du métier, par exemple en combinant un composé de formule (I) avec un acide organique ou inorganique ou une base dans un solvant ou un dispersant ou à partir d'un autre sel par échange de cation ou d'anion.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant les mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine, un radical

pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

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

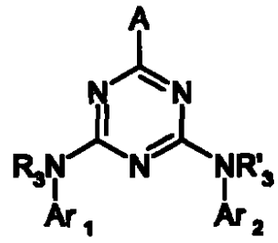
ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention a particulièrement pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines ou des quinazolines.

La présente invention a plus particulièrement pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholino

La présente invention concerne particulièrement des composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; un alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ;

un radical benzotriazole; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

* quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb)

dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

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

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

- Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
- Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente
  - * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,
  - * un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un

hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio; les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ; trifluoro-méthyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle ; pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

La présente invention concerne ainsi les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit

R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolinyle, diazépine ou 1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux.

La présente invention concerne notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkyl-amino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxy-alkylamino, trialkylammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle, pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un

292
293

radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

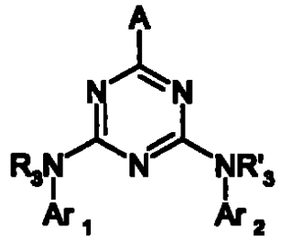
étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

La présente invention concerne ainsi les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2

forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcoxy-alkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurycarbonyle et quinolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

La présente invention concerne ainsi les composés définis ci-dessus fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome

d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

1. quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

   - un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
   - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
   - une benzamidine ou
   - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

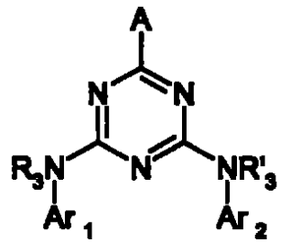
2. quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

   - Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
   - Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente
     - un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne également les composés nouveaux caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

• NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la

revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

  * quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

    - un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe

alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

- Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
- Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

  * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

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

par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne notamment les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

- ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant

entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué.

La présente invention concerne plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

La présente invention concerne encore plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl) amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite également particulièrement les composés caractérisés en ce que le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl) (alkyl) amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore particulièrement les composés caractérisés en ce que quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques, Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un goupe méthyle.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

1. Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle

2. Ar_2 représente

* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou

- un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
- un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite plus particulièrement les composés caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl) amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite également les composés caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un radical pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 soit un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4.

On cite notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente un radical

O(ou S)-cycle aromatique ou un radical O(ou S)-alkyle avec alkyle éventuellement substitué

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore les composés caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

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

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

Parmi les produits préférés tels que définis ci-dessus, on peut citer les produits des exemples 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 et 33 du tableau 1 ci-dessous qui correspondent donc respectivement aux composés dont les noms suivent :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).

Parmi les produits préférés de la présente invention tels que définis ci-dessus, on peut citer particulièrement les produits du tableau 1 ci-dessous qui correspondent aux composés dont les noms suivent :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 115)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 128)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine (exemple 134)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-dipropylamino-ethyl)pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 137)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{[1-2-(2-hydroxy-éthyl)oxy-éthyl]pipérazin-4-yl}-[1,3,5]triazine (exemple 141)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2(S)-(pyrrolidin-1-yl)méthyl-pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 149)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 139)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)

Parmi les produits préférés de la présente invention tels que définis ci-dessus, on peut citer tout particulièrement les produits du tableau 1 ci-dessous qui correspondent aux composés dont les noms suivent :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)

300
301

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 139)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144).

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

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit de formule (I) telle que définie ci-dessus.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit de formule (I) du tableau 1 ci-dessous.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit de formule (I) choisi parmi ceux dont les noms sont cités ci-dessus.

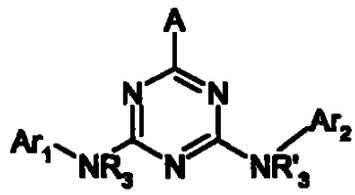
L'invention s'étend donc aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les

muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les procédés de préparation des composés de formule (I) :

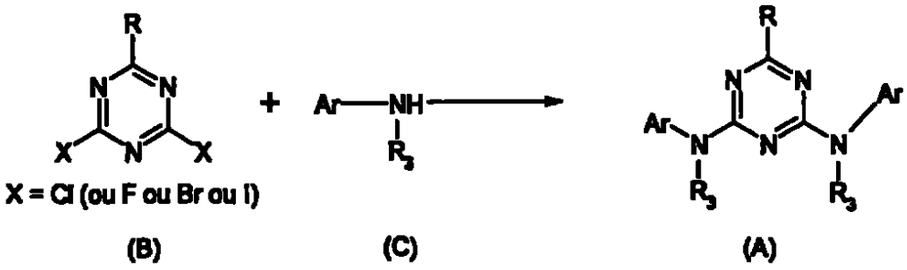


sont décrits ci-après.

Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 et Ar_2 d'une part et R_3 et R'_3 d'autre part sont identiques et définis tels que précédemment et R représente un atome

d'halogène tel que chlore ou fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :



(B) (C) (A)

Schéma 1

Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogéno-s-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine aromatique ou hétéroaromatique $ArNHR_3$ de formule générale (C).

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

opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée.

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

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

Dans le cas où Ar_1 et Ar_2 sont différents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines Ar_1NHR_3 puis $Ar_2NHR'_3$ de formule générale (C) selon le schéma 2 :

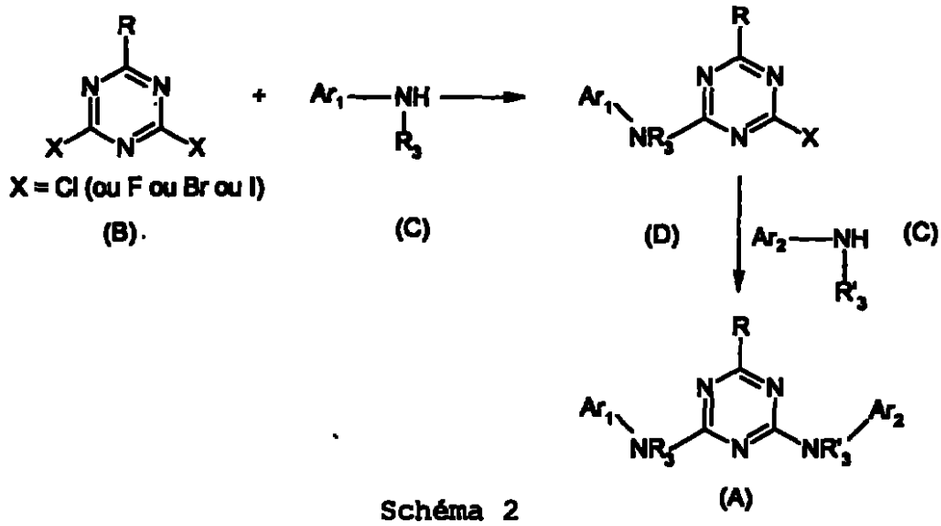


Schéma 2

Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine Ar_1NHR_3. On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine $Ar_2NHR'_3$ au produit de formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et le reflux.

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

Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels Ar_1NHR_3 et $Ar_2NHR'_3$ sont définis tels que précédemment et R représente un groupe NR1R2 ou OR1 ou SR1 ou alkR1R2 peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un atome d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène selon le schéma 3 :

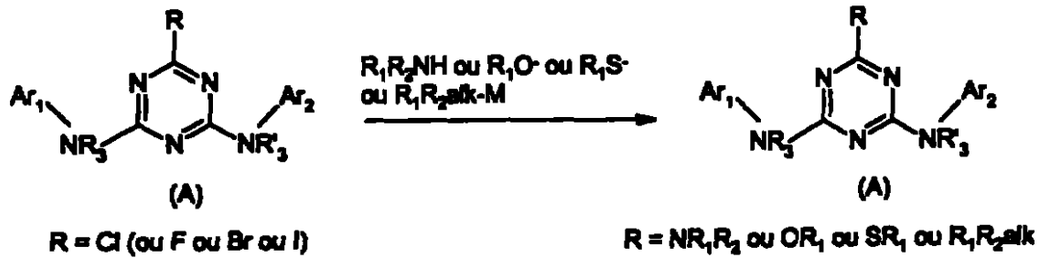


Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine R1R2NH ou d'alcoolate $R1O^-$ ou de thioalcoolate R1S ou d'organométallique R1R2alkM, M pouvant représenter par exemple le magnésium ou le lithium ou le zinc. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane, étant entendu que ces éthers sont les solvants utilisables lorsqu'on utilise un organométallique R1R2alkM, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R1R2NH, on opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe $R1O^-$ ou $R1S^-$ on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre 50°C et le reflux. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R1R2alk on opère très préférentiellement dans un éther comme l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane à une

température comprise entre -70°C et le reflux du milieu réactionnel.

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

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

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

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

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

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles.que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,

- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine

- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

- le méthotrexate et l'acide folinique

- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques

- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leur prodrug.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être determinée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

Oligonucléotides

Tous les olignucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligoncléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La

fluorésceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

Tampons

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

Etude de Fluorescence

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

fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

Tm en fluorescence

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

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces conditions, le Tm de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant

le G-quadruplex induit une augmentation du Tm. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

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

Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

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

Une aliquote de 10^5 cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, $MgCl_2$ 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 0000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des proteines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS ($^{5'}$AATCGTTCGAGCAGAGTT$^{3'}$), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des

produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext ($^{5'}$GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA$^{3'}$).

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

Tris HCl pH 8,3	20 mM
MgCl2	1,5 mM
Tween 20	0,005 % (P/V)
EGTA	1 mM
dATP	50 µM
dGTP	50 µM
dCTP	50 µM
dTTP	50 µM
Oligonucléotide TS	2 µg/ml
Oligonucléotide CXext	2 µg/ml
Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
Taq DNA polymérase	1 U/ml
alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmole)	0.5 µl
Extrait télomérase	200 ng sous un volume de 10 µl
Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 µl
Eau bi-distillée QS	50 µl

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

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

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

15 minutes à 30°C,

1 minute à 90°C,

suivis de 30 cycles de,

30 secondes à 94°C,

30 secondes à 50°C,

et 1 minute 30 secondes à 72°C,

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

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

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

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

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

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

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction et calculés à partir du contrôle enzymatique non

traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

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

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

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

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

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

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sont ensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de $4x10^4$ cellules/ml pour A549 et de $1,5x10^4$ cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1,

0.1 et 0.01 µM, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

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

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

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

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

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

Le tableau 1 ci-après donne les structures chimiques ainsi que les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique de 176 produits qui constituent, dans l'ordre chronologique où ce tableau les énonce, les exemples 1 à 176 de la présente invention qui illustrent la présente invention sans toutefois la limiter. On indique 'no' dans le tableau 1 ci-après

lorsque le produit ne possède pas de substituant dans la colonne correspondante en accord avec la définition chimique des produits de la présente invention.

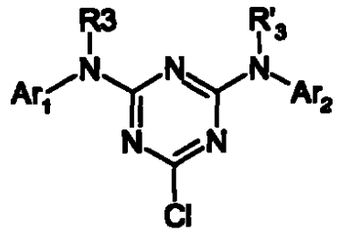
Exemple 1 : Préparation du 2,4-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-dimethylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine

Dans un ballon de 250 mL contenant 50 mL de DMF, sous agitation, on charge successivement 0.5g (0.0036 mol)de carbonate de potassium, 1 g (0.00189 mol) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-chloro-[1,3,5]triazine préparée selon le brevet W0001561 et 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimethyl-1,3-propanediamine, puis on porte 15 heures à 100°C. Le milieu réactionnel est concentré, repris par 100 mL d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé par 2x50 mL de NaOH 0.1N puis séché. On obtient ainsi 1.2 g de N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, qui est purifiée par flash chromatographie sur 30 g de silice (35-70 µm) en éluant par un mélange (85/10/5) de dichlorométhane, méthanol et triéthylamine. On obtient alors, après séchage sous vide à 40°C, 0.45 g (41 %) de 2,4-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-dimethylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : %C=64.845 (cal=66.3) ; %H=6.855 (cal=7.13) ; %N=25.275 (cal=26.58) ;
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,73 (mt : 2H) ; 2,17 (s : 6H) ; 2,33 (t large, J = 7 Hz: 2H) ; 2,53 (s large : 6H) ;2,92 (mf : 12H) ; 3,43 (mt : 2H) ; 6,51 et 6,53 (2 s larges : 2H en totalité) ; 7,06 (mf : 1H) ; 7,51 (mt : 2H) ; de 8,10 à 8,30 (mt : 3H) ; 8,38 (mf : 1H) ; 9,24 (s large : 1H) ; 9,37 (s large : 1H).

Exemples 1 à 28

Les exemples 1 à 28 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :
Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 50 mg de



4 mole-équivalents de R1-NH-R2 et 30 mg de carbonate de potassium dans 5 mL de DMF. On chauffe à 80°C pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est généralement propre (pureté LC/MS > 90 %), il peut cependant être purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05 % de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05 % de TFA.

L'exemple 20, 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, peut également être avantageusement préparé de la manière suivante :

On agite pendant une nuit à température ambiante, en tricol de 1 L, une solution contenant 3 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine, 2,75 g de 2,4,6-trichloro-s-triazine et 4 g de carbonate de

potassium dans 300 ml de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite, on obtient ainsi 5,1 g (98 %) de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 349 (M+)
- spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,55 (s : 3H) ; 3,01 (s : 6H) ; 6,78 (s : 1H) ; 7,68 (dd large, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,81 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,41 (mf : 1H) ; de 11,00 à 11,80 (mf étalé : 1H).

Dans un tricol de 1 L, on dissout, dans 500 mL de dioxane, les 5,1 g de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine obtenus précédemment, puis on ajoute 2,94 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine et 4 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel chauffé, sous agitation, au reflux du dioxane pendant 16 heures, puis refroidi et filtré, puis le filtrat est concentré à sec. On obtient ainsi 7,5 g (99 %) de 6-chloro-2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 514 (M+)
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 à une température 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 et 2 Hz : 2H) ; 8,31 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 9,90 (mf : 2H).

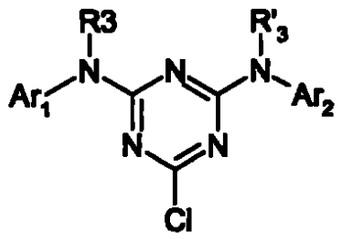
Dans un tricol de 500 mL, on dissout, dans 200 mL de diméthylformamide, les 7,5 g 6-chloro-2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, obtenus précédemment. Puis on ajoute 6 mL de 4-méthyl-pipérazine et 4 g de carbonate de

potassium. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 100-105°C pendant 20 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est précipité dans 200 mL d'eau. Le produit brut est alors purifié par flash-chromatographie sur 300 g de silice (35-70 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et de triéthylamine (85/10/5 en volumes). Les fractions contenant très majoritairement le produit attendu sont concentrées sous pression réduite, puis reprises dans 60 mL d'eau, pour éliminer la triéthylamine. On obtient ainsi, après séchage, 3,1 (37 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine pure, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (banc Kofler) = 256-60°C
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 à une température de 383 K, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,47 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 2,55 (s : 6H) ; 2,94 (s : 12H) ; 3,89 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 6,75 (s : 2H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,99 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,40 (d, J = 2 Hz : 2H) ; de 8,70 à 9,00 (mf : 2H).

<u>Exemples 29 à 33</u> : les exemples 29 à 33 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 2 mole-équivalents d'hydrure de sodium et 2 mole-équivalents de R1OH dans 5 mL de dioxane. On porte à 40°C pendant 30 minutes. Puis on ajoute 50 mg de



et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05 % de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05 % de TFA.

Les exemples 34 à 102 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 1 à 28.

Les exemples 103 à 115 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 29 à 33.

Les exemples 116 à 133 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 29 à 33, mais en remplaçant R1OH par R1SH.

L'exemple 134 peut être obtenu en opérant de la manière suivante :

Dans un tricol de 250 mL, on dissout, dans 100 mL de dioxane, 1 g de 2,4-dichloro-6-phényl-[1,3,5]-triazine qui peut être obtenue en opérant selon Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711. Puis on ajoute 0,9 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine-6-amine et 1,2 g de carbonate de potassium, puis on chauffe le milieu réactionnel à 80°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par

100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g (89%) de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]-triazine, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 390 (M+)
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, à une température de 353K, δ en ppm) : 2,60 (s : 3H) ; de 2,95 à 3,10 (s large : 6H) ; 6,83 (s large : 1H) ; 7,62 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,69 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,92 (dd large, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,43 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,70 (mf : 1H) ; 10,76 (mf : 1H).

A une solution de 0,75 g de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]-triazine dans 30 mL de DMF, on ajoute 0,39 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine-6-amine et 0,7 g de carbonate de potassium. Puis on chauffe le milieu réactionnel pendant 18 heures à 140°C. Après refroidissement et dilution avec 100 mL d'eau, le précipité formé est essoré, puis purifié par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (35-70 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et de triéthylamine (96/2/2 en volumes). On obtient ainsi 0,12 g (11 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine pure, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (banc Kofler) = 172°C
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une température de 353K, δ en ppm) : 2,51 (s large : 6H) ; 3,20 (s : 12H) ; 6,76 (s : 2H) ; 7,55 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,60 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,87 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,30

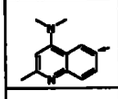
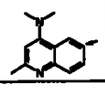
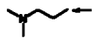
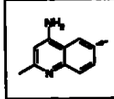
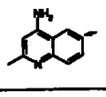
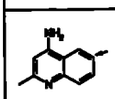
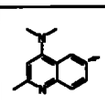
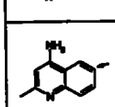
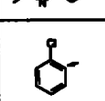
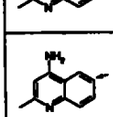
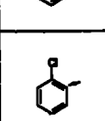
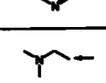
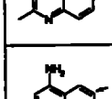
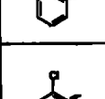
(dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 2H) ; 8,40 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,69 (d, J = 2 Hz : 2H).

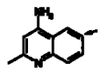
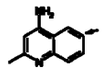
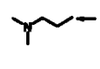
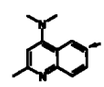
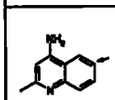
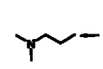
Les exemples 135 à 176 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 1 à 28, si ce n'est que le volume de DMF est réduit de 5 à 2 mL et que la température de chauffage est augmentée de 80 à 108-110°C.

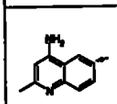
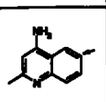
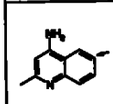
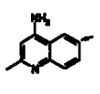
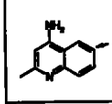
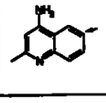
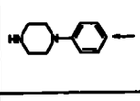
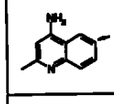
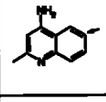
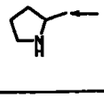
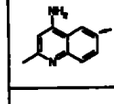
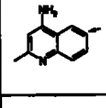
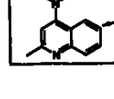
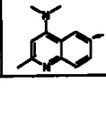
Exemple 177

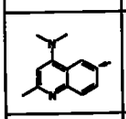
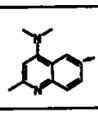
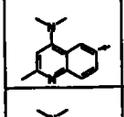
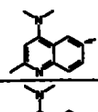
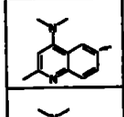
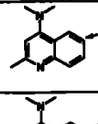
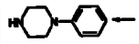
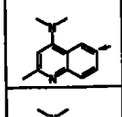
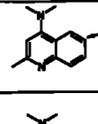
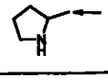
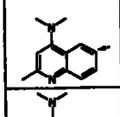
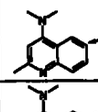
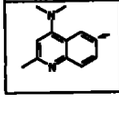
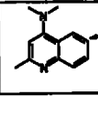
Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés 1 à 176, données dans le tableau 1 sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

TABLEAU 1

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	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

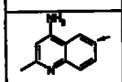
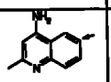
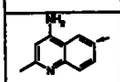
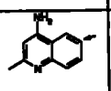
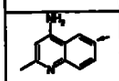
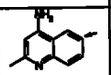
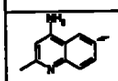
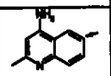
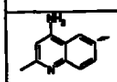
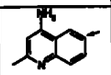
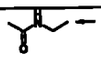
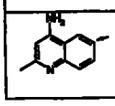
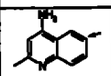
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	3,0	2,4		7
	H		H	N			1,5	3,2		8
	H		H	N		H	10,0	0,1		9
	H		H	N		H	8,9	0,36		10
	H		H	N		H	11,4	0,16		11
	H		H	N		H	9,4	0,3		12

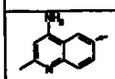
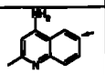
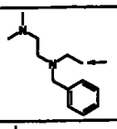
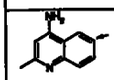
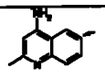
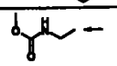
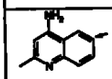
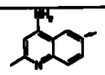
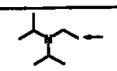
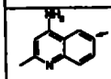
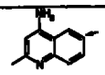
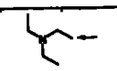
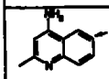
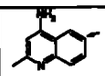
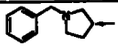
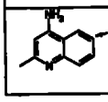
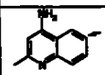
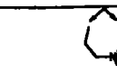
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	7,2	0,28		13
	H		H	N			4,4	0,21		14
	H		H	N		H	2,7	0,19	1,85	15
	H		H	N		H	7,3	0,08		16
	H		H	N		H	17,1	0,1	2,73	17
	H		H	N		H	2,4	1,2	2,86	18

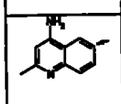
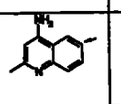
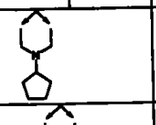
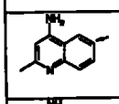
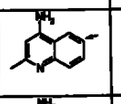
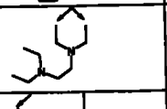
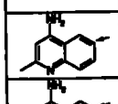
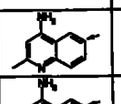
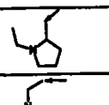
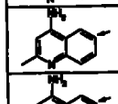
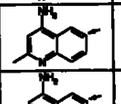
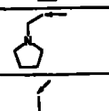
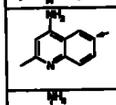
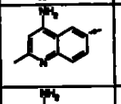
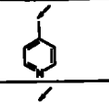
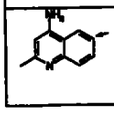
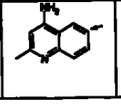
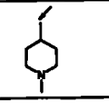
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	3,5	0,53	0,3	19
	H		H	N			6,4	0,44	0,35	20
	H		H	N		H	11,0			21
	H		H	N		H	2,7	0,34		22
	H		H	N			9,2	3,0		23
	H		H	N			9,7	1,6		24

1er dépot

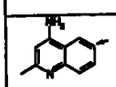
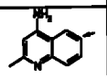
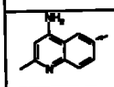
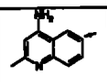
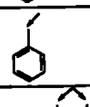
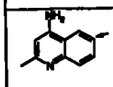
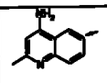
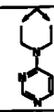
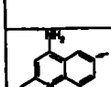
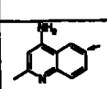
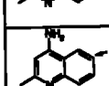
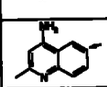
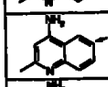
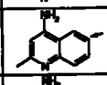
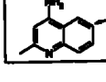
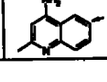
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	4,2	2,2		25
	H		H	N		H	4,8	1,1		26
	H		H	N		H	11,0	0,6	1.0	27
	H		H	N		H	10,6	0,9	1.5	28
	H		H	O		no	20,3 4.5	0,32 0.47		29
	H		H	O		no	6,8 15.5	1,1 0.24		30

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	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

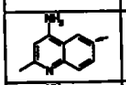
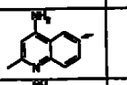
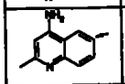
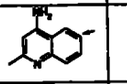
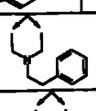
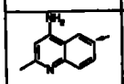
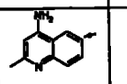
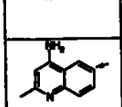
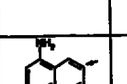
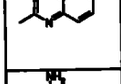
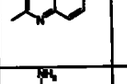
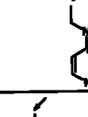
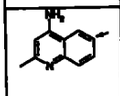
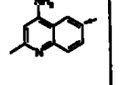
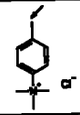
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	17.5	0.23		37
	H		H	N		H	9.5	1 0		38
	H		H	N		H	19.5	0.23		39
	H		H	N			19	0.23		40
	H		H	N		H	19	0.36	9 9	41
	H		H	N			15.5	0.05		42

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N			18	0 18	10	43
	H		H	N			17	0.1		44
	H		H	N		H	16.5	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

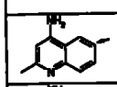
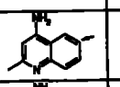
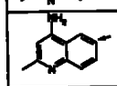
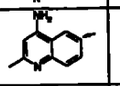
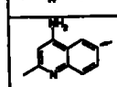
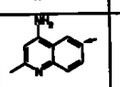
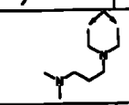
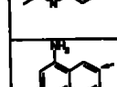
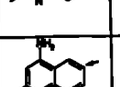
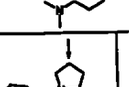
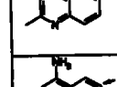
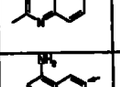
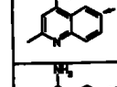
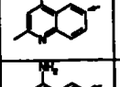
1er dépôt

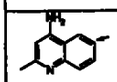
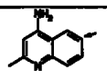
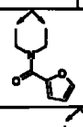
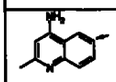
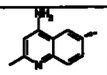
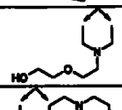
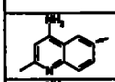
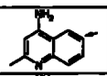
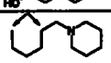
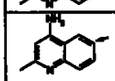
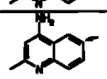
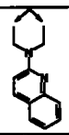
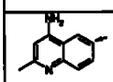
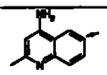
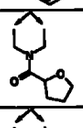
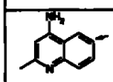
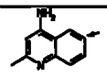
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	10	1		49
	H		H	N		H	7	0.22		50
	H		H	N			11	0.26		51
	H		H	N		H	8.5	1.3		52
	H		H	N		Et	15.5	0.2		53
	H		H	N		H	16	0.17		54
	H		H	N			15.5	0 21		55

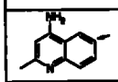
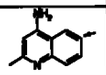
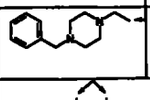
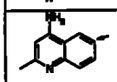
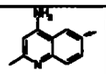
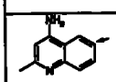
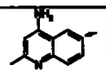
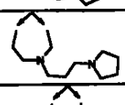
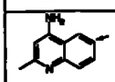
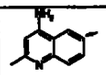
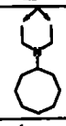
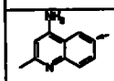
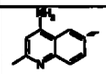
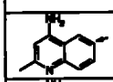
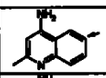
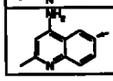
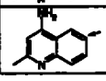
1er dépôt

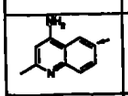
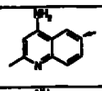
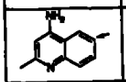
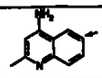
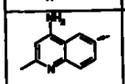
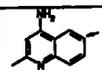
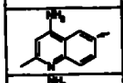
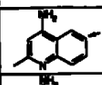
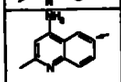
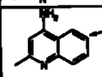
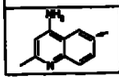
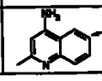
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	2.5	0.35		56
	H		H	N			8	0.3		57
	H		H	N			6	0.22		58
	H		H	N			11	0.19		59
	H		H	N		H	6	3.0	5.7	60
	H		H	N		H		0.36		61

1er dépôt

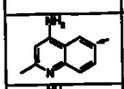
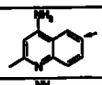
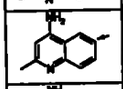
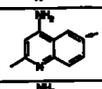
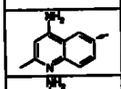
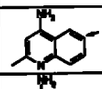
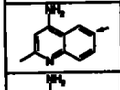
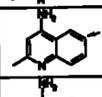
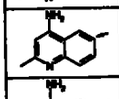
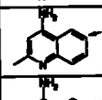
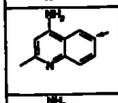
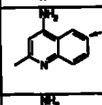
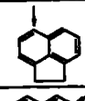
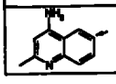
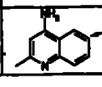
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	7 5	1.2		62
	H		H	N		Me	11.5	0 19		63
	H		H	N			12	0.09		64
	H		H	N		Me	12.5	1		65
	H		H	N		H	9	0.28		66
	H		H	N		H	6.5	0.43		67

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N			8	0.3	11 5	68
	H		H	N			18	0 16		69
	H		H	N			9.5	0.58		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

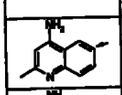
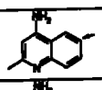
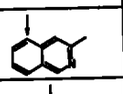
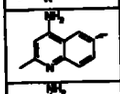
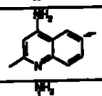
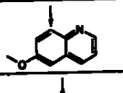
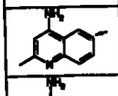
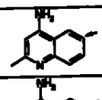
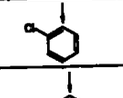
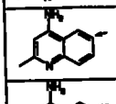
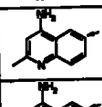
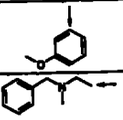
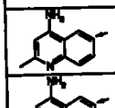
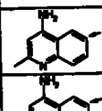
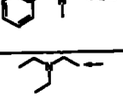
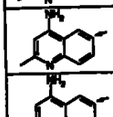
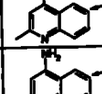
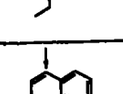
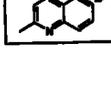
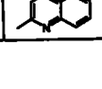
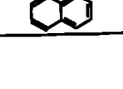
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	9.5	0.14		74
	H		H	N			13.5	0.05		75
	H		H	N			19	0.11		76
	H		H	N			12.5	0.48	5.8	77
	H		H	N		H		1.5		78
	H		H	N		H		3.6		79
	H		H	N		H		1.2		80

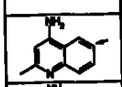
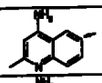
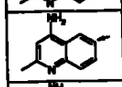
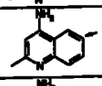
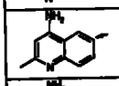
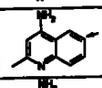
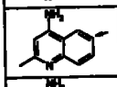
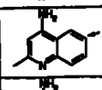
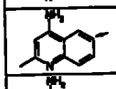
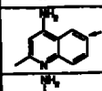
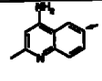
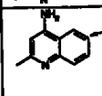
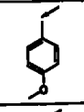
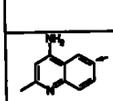
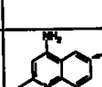
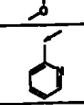
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H		1.4		81
	H		H	N		H		1 6		82
	H		H	N		H		1.2	14	83
	H		H	N		H		2.2		84
	H		H	N		H		3.9	16	85
	H		H	N			6	0.2	18.9	86

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H		1.5		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

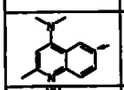
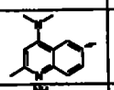
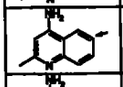
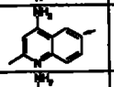
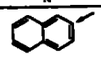
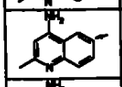
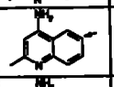
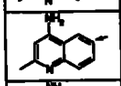
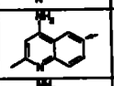
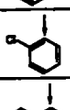
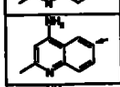
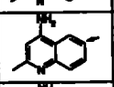
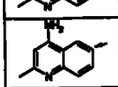
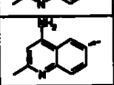
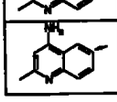
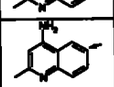
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H		0 94		94
	H		H	N		H		0 93		95
	H		H	N		H		0.48		96
	H		H	N		H		0.69		97
	H		H	N		H	4	0 35		98
	H		H	N		H		0.6		99
	H		H	N		H		0.45		100

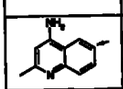
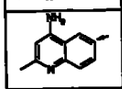
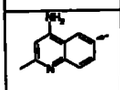
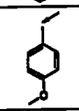
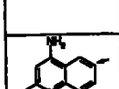
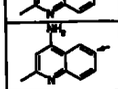
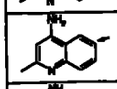
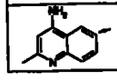
1er dépôt

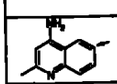
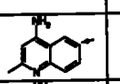
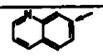
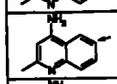
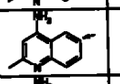
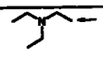
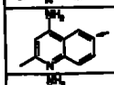
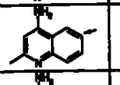
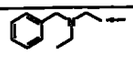
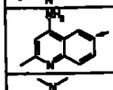
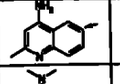
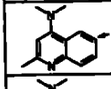
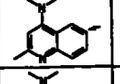
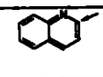
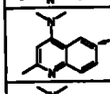
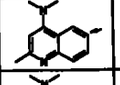
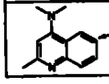
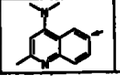
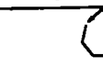
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H		0.81		101
	H		H	N		H		0.57		102
	H		H	O		no	7	0.28	11 34	103
	H		H	O		no	4.5	1.2	11.37	104
	H		H	O		no	12	0.24	11 57	105
	H		H	O		no	14 5	0.28		106
	H		H	O		no	4 5	0.37		107

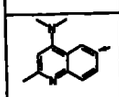
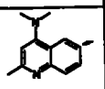
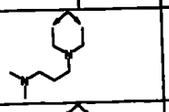
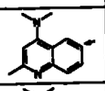
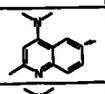
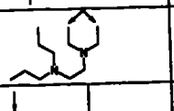
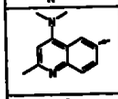
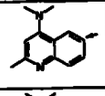
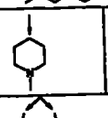
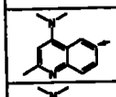
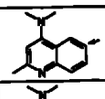
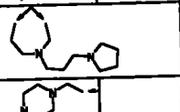
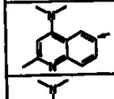
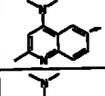
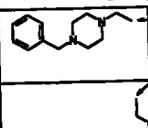
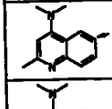
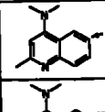
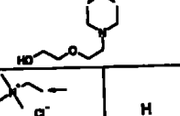
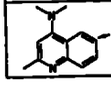
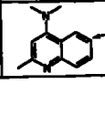
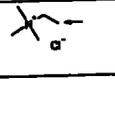
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	O		no	3	0.37		108
	H		H	O		no	4.5	0 34		109
	H		H	O		no	20 5	0 61		110
	H		H	O		no	23.6	0.48		111
	H		H	O		no	15	0.32		112
	H		H	O		no	6	0.53		113
	H		H	O		no	13.5	1.26		114

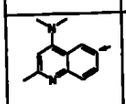
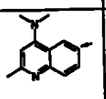
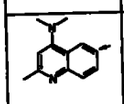
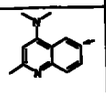
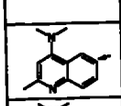
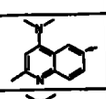
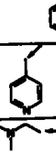
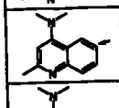
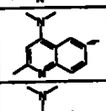
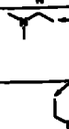
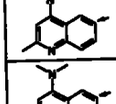
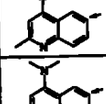
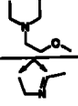
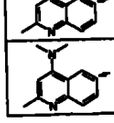
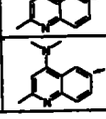
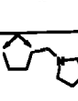
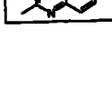
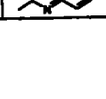
1er dépôt

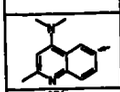
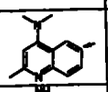
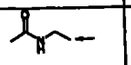
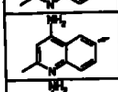
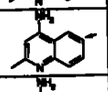
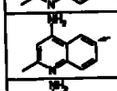
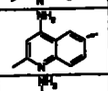
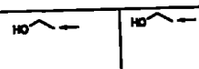
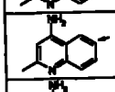
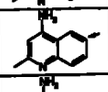
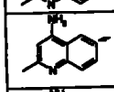
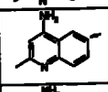
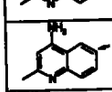
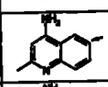
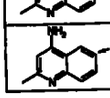
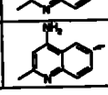
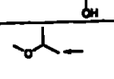
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	O		no	13	0.5	1.6	115
	H		H	S		no		1.8		116
	H		H	S		no	10.5 4 5	1.2 10	19.5	117
	H		H	S		no	3.5	1.4	13.7	118
	H		H	S		no	4.5			119
	H		H	S		no	11 5	0.38	17.8	120
	H		H	S		no	4 5 12.5	0.4 0 38		121

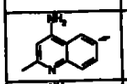
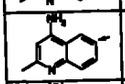
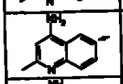
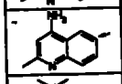
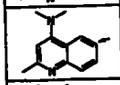
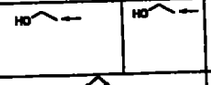
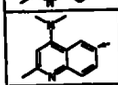
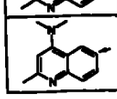
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	S		no	13.5	0.37		122
	H		H	S		no	3	1 3	11 6	123
	H		H	S		no	3	0.9	6.2	124
	H		H	S		no	14.5	0.36		125
	H		H	S		no	19	0.67	11.4	126
	H		H	S		no	14	0.84	15 9	127
	H		H	S		no	15	0.39	2.66	128

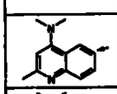
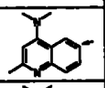
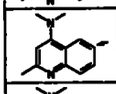
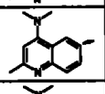
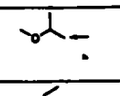
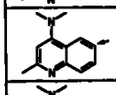
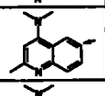
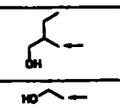
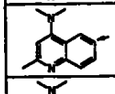
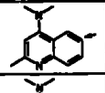
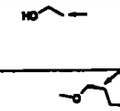
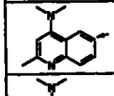
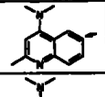
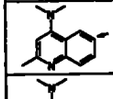
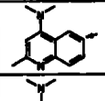
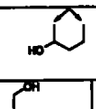
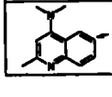
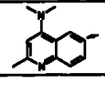
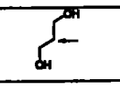
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	S		no	15.5	0.82		129
	H		H	S		no	9	0.3		130
	H		H	S		no	4 5	0.91		131
	H		H	S		no	12.5	0.4		132
	H		H	S		no	25	0 18		133
	H		H	no		no	8	0.3	0.88	134
	H		H	N			20	0.4	0 07	135

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N			20.5	0.12	0 026	136
	H		H	N			16	1	0 15	137
	H		H	N		Me	16	0.5	0.061	138
	H		H	N			18.5	0.6	0.045	139
	H		H	N		H	5.5	1	0.512	140
	H		H	N			7	0.9	0.096	141
	H		H	N		H	9.5	1	1.56	142

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	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	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	6.5	2.5	2.47	150
	H		H	N			6.5	0.38		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

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	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

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N			12.5	1 6		164
	H		H	N		H	8.5	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

1er dépôt

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	13	0.49		171
	H		H	N		H	20	0.33		172
	H		H	N		H	11.5	0.62		173
	H		H	N		H	6	0.26		174
	H		H	N		H	3	3		175
	H		H	N		H	6	3		176

REVENDICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

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

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

  ◊ une benzamidine ou

  ◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

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

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

  ◊ une benzamidine ou

  ◊ une pyridine ou

◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4 ;

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

  avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;

un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle ; pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyl avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

4 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylamino+, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle, pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical

pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement

substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkyl-alkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines et des quinazolines.

6 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényl et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurycarbonyle, quinolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou

pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

7 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR_3 - répartiteur - NR'_3 - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine
- le cycle aromatique représente
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
  - ◊ une benzamidine ou
  - ◊ une pyridine ou

◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4,

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- le répartiteur représente :

  - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

  avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par

un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

8 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

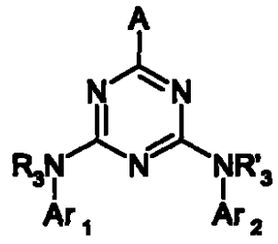
ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

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

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères

9 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; un alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou

phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

* quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

- Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
- Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente
  - un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

10 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle ; pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome

d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolinyle, diazépine ou 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux.

12 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que A représente un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle, pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical

pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

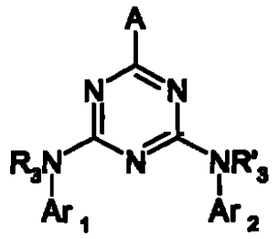
étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

13 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de

R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylamino-alkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurycarbonyle et quinolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

14 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

• NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

  * quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

    • un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

    • une benzamidine ou

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

  * quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

    • Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou

    • Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

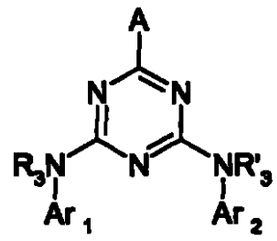
      * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla

pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

15 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)

(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

  * quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

* quand Ar_1 et Ar_2 sont différents
  - Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
  - Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente
    * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

16 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 15 caractérisés en ce que

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

• NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

- ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué,

ou un de ses sels, ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

17 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 15 caractérisés en ce que lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

18 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

19 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 18 caractérisés en ce que le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par

un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl)amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

20 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisés en ce quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques, Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

21 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisés en ce quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

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

Ar_2 représente

* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

22 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)

amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

23 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un radical pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 soit un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

24 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 23 caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

25 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 24 caractérisés en ce que A représente un radical O(ou S)-cycle aromatique ou un radical O(ou S)-alkyle avec alkyle éventuellement substitué.

26 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)

339
340

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).

27 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 115)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 128)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine (exemple 134)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-dipropylamino-ethyl)pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 137)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{[1-2-(2-hydroxy-éthyl)oxy-éthyl]pipérazin-4-yl}-[1,3,5]triazine (exemple 141)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2(S)-(pyrrolidin-1-yl)méthyl-pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 149)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 139)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)

28 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 139)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144).

29 - Compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit selon la revendication 1 ou 2.

30 - Compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit selon les revendications 26, 27 ou 28.

31 - Composés de la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

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

33 - Utilisation des composés de la revendication 32 comme produit pharmaceutique à usage humain.

34 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et d'un autre composé anticancéreux.

35 - Associations selon la revendication 34 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oetrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

341
342

36 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et de radiations.

37 - Associations selon l'une quelconque des revendications 34 à 36 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

204

reçue le 23/08/01

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	ST 01013A
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0110370

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymon Aron
92160 ANTONY

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		MAILLIET	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	87 rue Dulaynac	
	Code postal et ville	94120	FONTENAY SOUS BOIS
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		LAOUI	
Prénoms		Abdelaziz	
Adresse	Rue	876 Sunset Ridge Road	
	Code postal et ville	08807	BRIDGEWATER, New Jersey (USA)
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		RIOU	
Prénoms		Jean-François	
Adresse	Rue	2 rue Chabaud	
	Code postal et ville	51100	REIMS
Société d'appartenance *(facultatif)*			

**DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

Antony, le 2 août 2001

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

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

reçue le 23/08/01

342
343

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 238*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /200899

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	ST 01013A
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	01 10370

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymon Aron
92160 ANTONY

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		DOERFLINGER	
Prénoms		Gilles	
Adresse	Rue	Résidence les Millepertuis Bât. B3	
	Code postal et ville	91940	LES ULIS
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		MERGNY	
Prénoms		Jean-Louis	
Adresse	Rue	25 rue Delescluze	
	Code postal et ville	94800	VILLEJUIF
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom		HAMY	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	42 rue Hoffet	
	Code postal et ville	68110	ILLZACH
Société d'appartenance *(facultatif)*			

DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)

Antony, le 2 août 2001

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

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

reçue le 23/08/01

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3../3..

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 113 W /280899

Vos références pour ce dossier *(facultatif)*	ST 01013A
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	01 10370

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymon Aron
92160 ANTONY

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		CAULFIELD	
Prénoms		Thomas	
Adresse	Rue	7 rue Raffet	
	Code postal et ville	75016	PARIS
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance *(facultatif)*			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance *(facultatif)*			

**DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

Antony, le 2 août 2001

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Alessandra BOURGOUIN-MULLER

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

REPUBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL - INPI

PATENTE DE INVENCIÓN

CERTIFICADO DE UTILIDAD – CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada conforme de una solicitud de derecho de propiedad industrial depositada en el Instituto.

Dado en París, el 01 de marzo de 2002

Por el Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

Martine PLANCHE (firma ilegible)

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
SEDE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Teléfono 33 (1) 53 04 53 04
Telefax 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

ESTABLECIMIENTO PUBLICO NACIONAL - CREADO POR LA LEY NO. 51-444 DEL 19 DE ABRIL DE 1951

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 desoxiribonucléico (ADN) o del ácido ribonucléico (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 guaninas). 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 observo 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 observo 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 93(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 dietiloxadicarbocianinos (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 observo 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 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 n C1 – 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 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 quinoleina 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; alquilenoamino 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 trialquilamonio; los radicales hidroxi; 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 - 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, hidroxi, 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 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, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroiso-quinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi 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, furfuricarbonilo, quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo, eventualmente sustituido por alquilo;

La presente invención tiene por objeto los compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de los telomeros 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 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

- 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 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, alquilenoamino 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, 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 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, el trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o fenilo; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical quinuclidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo 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 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 aziriridino, 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) -NH2, -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 furfuricarbonilo.

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, diciclohexilamina, morfolina, benzilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina.

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxi carbonilo tal y como por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo o benziloxicarbonilo, 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 monosustituidos 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.

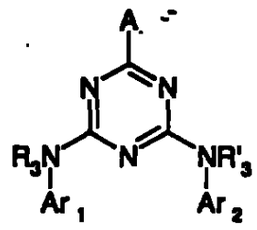
o una de sus sales,

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 quinazolinos.

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

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan

* cuando Ar_1 y Ar_2 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 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 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, 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 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 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.

La presente invención se relaciona en particular con los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que, cuando el uno o ambos de R1 y R2 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 I 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 hidroxi; 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 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 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-tetrahidroisoquinoleíno, 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 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, hidroxi, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4,

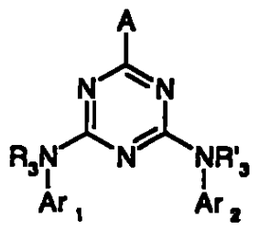
trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4, morfolinilo, piridilo, naftilo, o fenilo eventualmente sustituido por 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 sustituidos 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, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleíno; diazepino eventualmente sustituido alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi 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, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi 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-C6 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.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

1. cuando Ar_1 y Ar_2 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 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

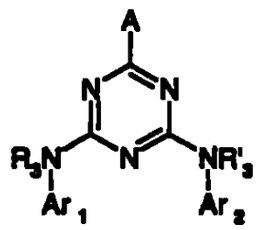
- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa

  * un núcleo fenilo eventualmente sustituido por 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, 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.

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 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, o

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

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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, 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.

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, Ar_1 y Ar_2 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 arilo o heteroarilo,

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 alquileno en C1-C4 o alquenileno 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 quinoleínos 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 quinoleínos los grupos acridinos o isoquinoleínos o quinazolinos o quinoxalinos o ftalazinos o benzotiacinos o benzoxazinos o fenoxazinos o fenotiacinos.

Entre los compuestos de fórmula (I) anterior, se prefiere los que incluyen 2 heterociclos 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-(quinoclirin-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)

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.

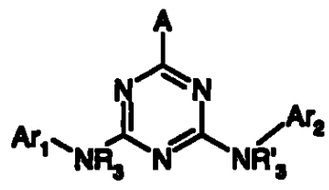
Muy particularmente, la presente invención tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo un producto de fórmula (I) elegido entre aquellos cuyos nombres se mencionan anteriormente.

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.

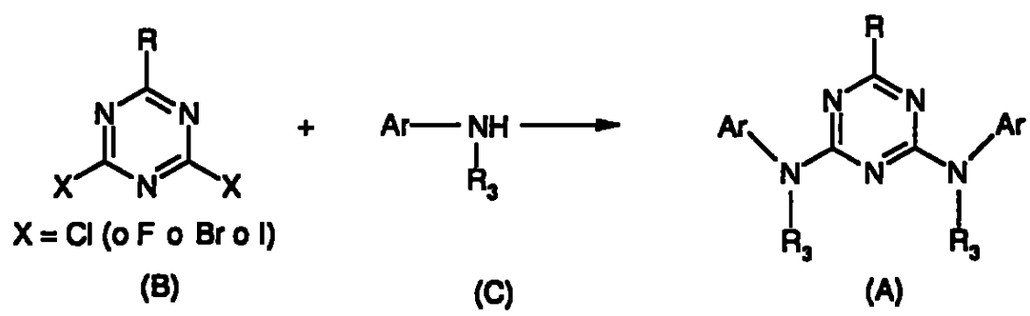
Los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I):



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 carbón 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).

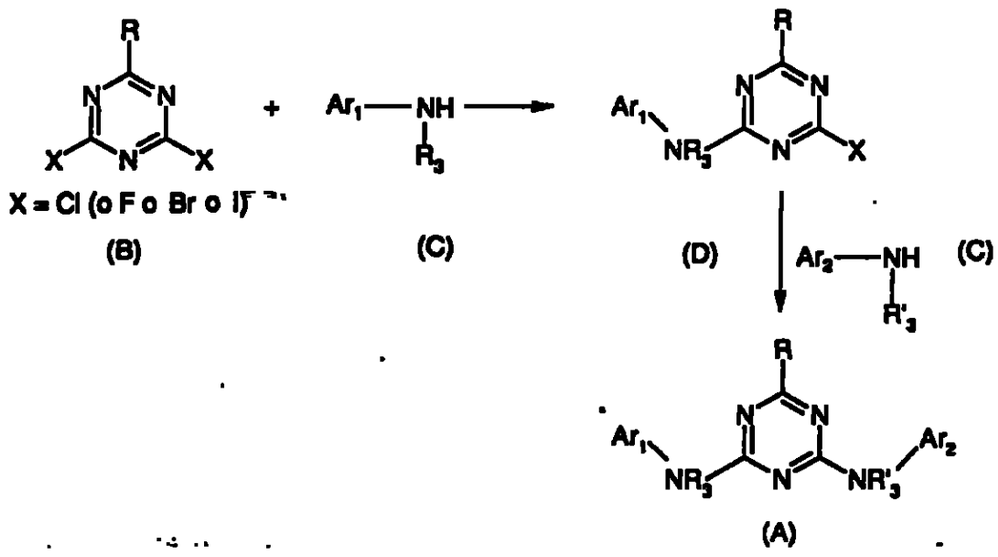
Generalmente, se opera condensando una mol de dihalógeno-s-triacina o trihalógeno-s-triacina con 2 moles de amina aromática o heteroaromática. La reacción se produce en un medio inerte en las condiciones de la reacción. Entre los disolventes inertes se puede mencionar la acetona eventualmente acuosa 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 C . 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:



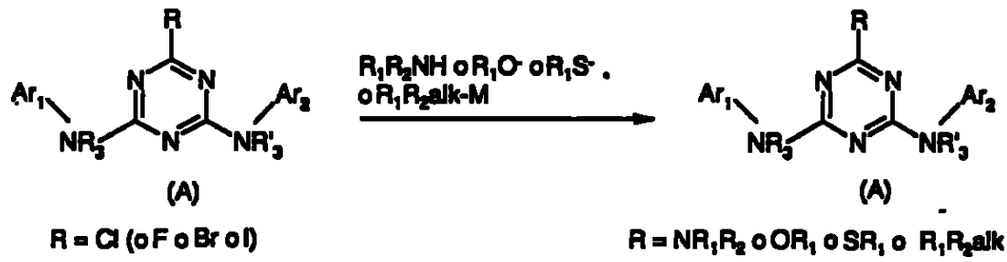
Esquema 2

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 NR1R2 o OR1 o SR1 o alkR1R2, 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 R1R2NH o de alcoholato $R1O^-$ o de tioalcoholato R1S o de organometálico R1R2alkM, 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 R1R2alkM o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF, el DMSO o la NMP. Cuando el grupo entrante representa un grupo R1R2NH 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 estomago. 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 procarbazina y la exametilmelamina,

- Los derivados del platino como en particular el cistaplatino, 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 losoxantrona,

- 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-mercaptomurina, 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 encimas y compuestos varios tales y como la L-asparginasa, 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 μM 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".

Tm en fluorescencia

Previamente, se prepara una solución patrón de oligonucleótido con una concentración en segmento de 0.2 µM en un tapón 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 Tm. En estas condiciones, el Tm 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 Tm. 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, estreptomicina 200

µg/ml, gentamicina 50 µg/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 3000xg y se quita la parte flotante. Se vuelve a suspender la base de células mediante varias tomas de pipeta sucesivas en 200 µl 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 16.000xG durante 20 minutos a 4°C y se recupera 160 µl 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}AATCGTTCGAGCAGAGTT^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 µM). 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}GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA^3).

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

Tris HCl pH 8.3	20 mM
MgCl2	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 µl debajo de la capa de aceite y se mezcla con 5 µl 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 μM.

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 μg/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 μg/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 $4x10^4$ células/ml para A549 y $1.5x10^4$ 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 μM, cada punto en cuadriplicado). 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:

(Valor compuesto – valor blanco / Valor control células – valor blanco) x 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

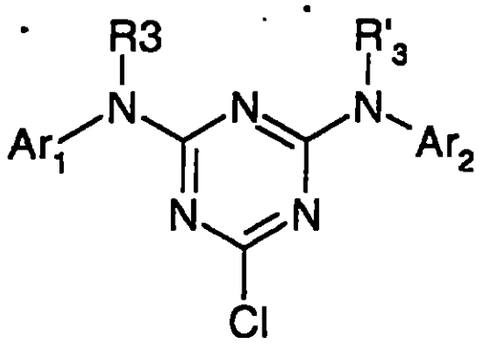
En un matraz de 250 mL que contiene 50 mL de DMF, bajo agitación, se carga sucesivamente 0.5 g (0.0036 mol) de carbonato de potasio, 1 g (0.00189 mol) de 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-cloro-[1,3,5]triacina preparada según la patente W0001561 y 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, 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), $(CD_3)_2SO$ 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 uno noche. Después de dejar enfriar, se diluye con 30 mL de agua y se filtra el precipitado obtenido. Generalmente, el producto bruto así aislado esta 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-6-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, $(CD_3)_2SO$ 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-6-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:

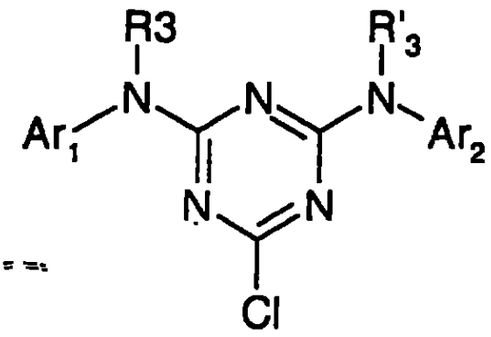
- Espectro de masa (EI/DCI) = 514 (M+)
- Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, a una temperatura de 383 K, δ en ppm) : 2,57 (s : 6H) ; 2,95 (s : 12H) ; 6,72 (s : 2H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,94 (dd, J = 9 y 2 Hz : 2H) ; 8,31 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 9,90 (mf : 2 H).

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, $(CD_3)_2SO$ d6, 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 µM, con un diámetro de 3 mm y una longitud de 50 mm, eluyendo mediante un gradiente alineado de elusión constituido en el tiempo inicial (t0 = 0 mn) por medio de agua adicionada de 0.05% de TFA y al tiempo final (tf = 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 Tetrahedrom 2000, 56, 9705-9711. Luego, se agrega 0.9 g de 4-dimetilamino-2-metil-quinoleína-6-amina 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, $(CD_3)_2SO$ 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. 75 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

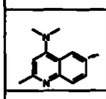
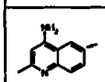
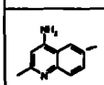
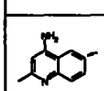
- Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, con adición de algunas gotas de CD_3 COOD d4, a una temperatura de 353 K, δ en ppm) : 2,51 (s ancho : 6H) ; 3,20 (s : 12H) ; 6,76 (s : 2H) ; 7,55 (t ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,60 (t ancho, J = 8 Hz : 1H) ; 8,87 (d, J = 8.5 Hz : 2 H) ; 8.30 (dd ancho, J = 8.5 y 2 Hz : 2H) ; 8.40 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 8.69 (d, J = 2 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.

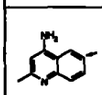
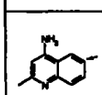
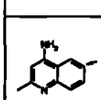
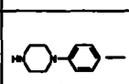
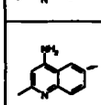
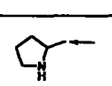
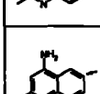
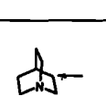
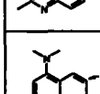
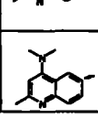
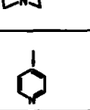
Ejemplo 177

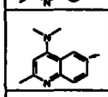
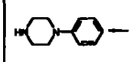
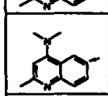
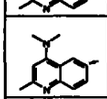
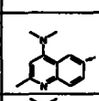
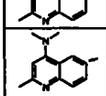
Las actividades G–cuarteto, antitelomerasa y citotóxica de los diferentes compuestos ejemplificados 1 a 176, dadas en la tabla 1 se determinan según los protocolos operatorios descritos anteriormente.

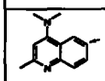
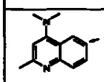
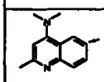
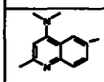
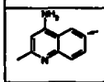
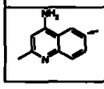
TABLA 1

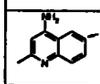
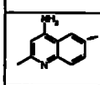
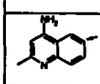
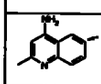
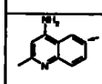
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	11,3	0,55	0,23	1
	H		H	N		H	16	0.06	10	2
	H		H	N		H	5,5	2,1	6	3
	H		H	N		H	5,5	3		4
	H		H	N		H	2,0	2,7		5
	H		H	N		H		3,5		6

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	3,0	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	0,16		11
	H		H	N		H	9,4	0,3		12

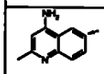
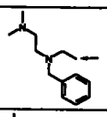
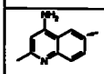
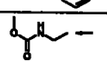
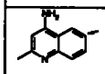
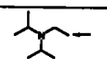
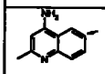
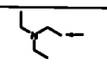
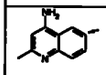
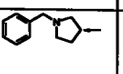
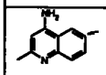
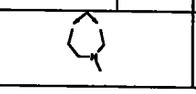
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	7,2	0,26		13
	H		H	N			4,4	0,21		14
	H		H	N		H	2,7	0,19	1,85	15
	H		H	N		H	7,3	0,08		16
	H		H	N		H	17,1	0,1	2,73	17
	H		H	N		H	2,4	1,2	2,88	18

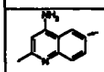
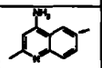
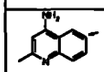
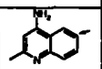
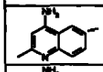
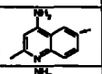
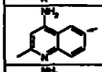
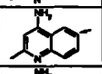
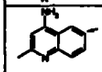
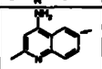
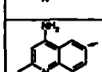
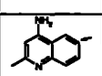
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	3,5	0,53	0,3	19
	H		H	N			6,4	0,44	0,35	20
	H		H	N		H	11,0			21
	H		H	N		H	2,7	0,34		22
	H		H	N			9,2	3,0		23
	H		H	N			9,7	1,8		24

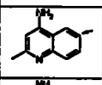
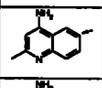
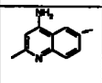
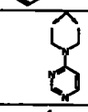
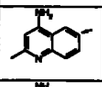
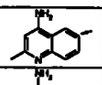
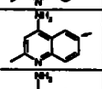
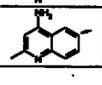
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	4,2	2,2		25
	H		H	N		H	4,8	1,1		26
	H		H	N		H	11,0	0,6	1.0	27
	H		H	N		H	10,6	0,9	1.5	28
	H		H	O		no	20,3 4.5	0,32 0.47		29
	H		H	O		no	6,6 15.5	1,1 0.24		30

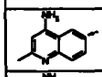
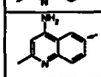
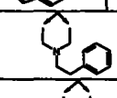
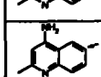
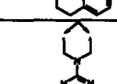
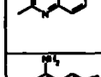
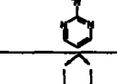
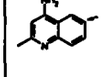
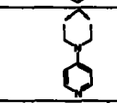
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	15,3	0,3		31
	H		H	O		no	10,0	0,3		32
	H		H	O		no	10,0	0,4		33
	H		H	N			5.0	0.68	15	34
	H		H	N		H	11.0	0.5		35
	H		H	N		H	17.5	0.24		36

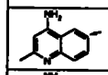
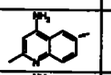
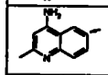
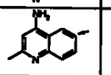
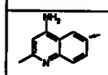
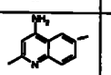
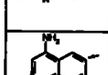
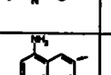
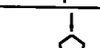
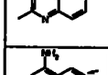
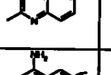
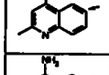
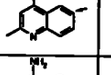
413

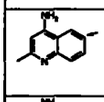
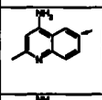
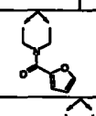
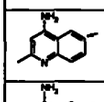
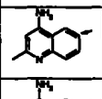
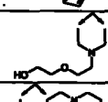
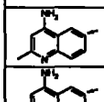
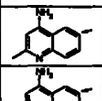
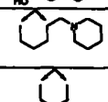
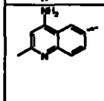
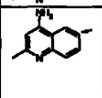
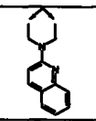
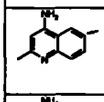
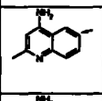
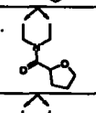
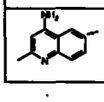
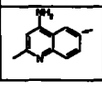
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	17.5	0.23		37
	H		H	N		H	9.5	1.0		38
	H		H	N		H	19.5	0.23		39
	H		H	N			19	0.23		40
	H		H	N		H	19	0.36	9.9	41
	H		H	N			15.5	0.05		42

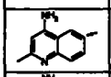
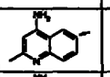
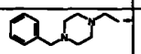
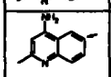
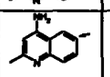
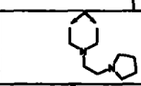
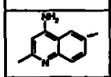
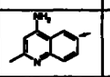
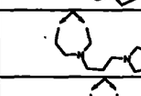
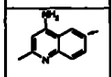
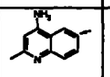
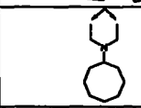
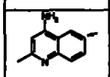
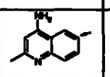
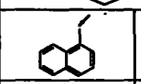
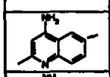
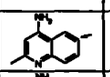
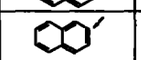
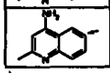
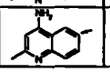
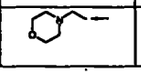
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N			18	0.18	10	43
	H		H	N			17	0.1		44
	H		H	N		H	16.5	0.33		45
	H		H	N		H	16.5	1		46
	H		H	N		H	8	0.2		47
	H		H	N		Me	14	0.1		48

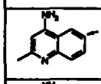
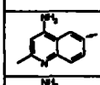
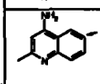
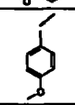
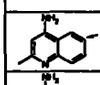
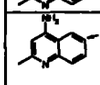
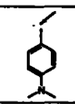
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	10	1		49
	H		H	N		H	7	0.22		50
	H		H	N			11	0.28		51
	H		H	N		H	8.5	1.3		52
	H		H	N		Et	15.5	0.2		53
	H		H	N		H	16	0.17		54
	H		H	N			15.5	0.21		55

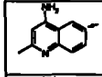
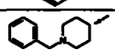
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	2.5	0.35		56
	H		H	N			8	0.3		57
	H		H	N			6	0.22		58
	H		H	N			11	0.19		59
	H		H	N		H	6	3.0	5.7	60
	H		H	N		H		0.36		61

Ar1	R3	Ar2	R'3	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	6.5	0.43		67

Ar1	R3	Ar2	R'3	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

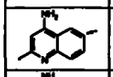
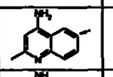
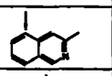
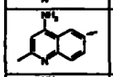
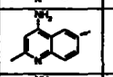
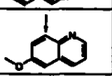
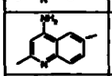
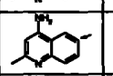
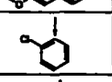
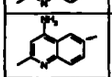
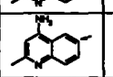
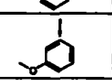
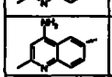
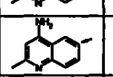
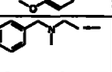
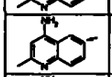
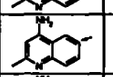
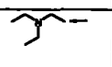
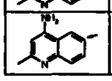
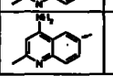
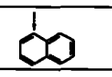
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ex #
	H		H	N		H	9.5	0.14		74
	H		H	N			13.5	0.05		75
	H		H	N			19	0.11		76
	H		H	N			12.5	0.48	5.6	77
	H		H	N		H		1.5		78
	H		H	N		H		3.6		79
	H		H	N		H		1.2		80

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		1.8		82
	H		H	N		H		1.2	14	83
	H		H	N		H		2.2		84
	H		H	N		H		3.9	16	85
	H		H	N			6	0.2	18.9	86

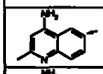
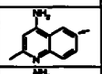
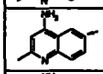
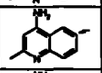
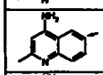
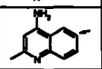
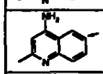
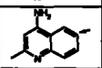
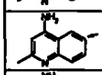
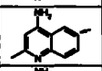
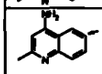
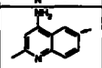
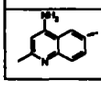
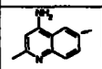
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H		1.5		87
	H		H	N			6	0.11		88
	H		H	N		H		1.2	20	89
	H		H	N		H	11	0.37		90
	H		H	N		H	7	0.37		91
	H		H	N			3.5	0.43	7.8	92
	H		H	N		H	8	0.37	9.3	93

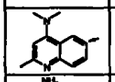
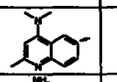
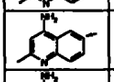
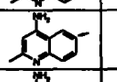
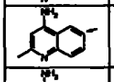
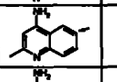
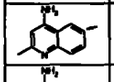
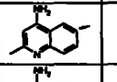
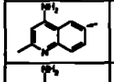
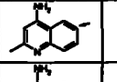
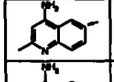
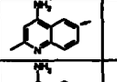
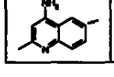
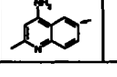
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H		0.94		94
	H		H	N		H		0.93		95
	H		H	N		H		0.48		96
	H		H	N		H		0.69		97
	H		H	N		H	4	0.35		98
	H		H	N		H		0.6		99
	H		H	N		H		0.45		100

413

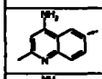
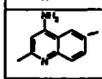
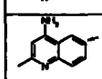
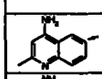
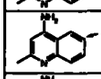
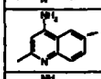
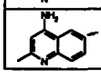
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H		0.81		101
	H		H	N		H		0.57		102
	H		H	O		no	7	0.28	11.34	103
	H		H	O		no	4.5	1.2	11.37	104
	H		H	O		no	12	0.24	11.57	105
	H		H	O		no	14.5	0.28		106
	H		H	O		no	4.5	0.37		107

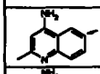
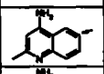
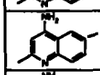
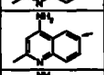
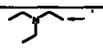
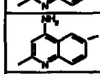
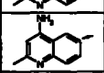
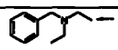
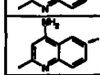
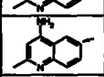
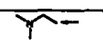
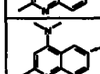
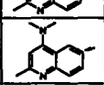
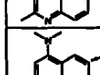
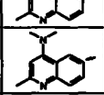
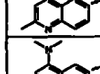
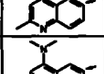
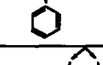
424

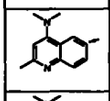
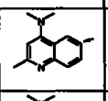
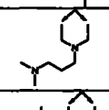
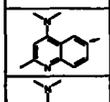
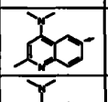
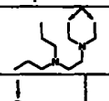
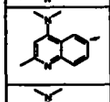
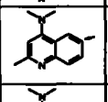
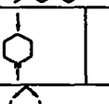
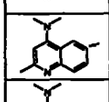
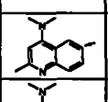
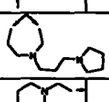
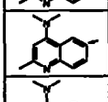
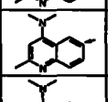
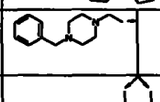
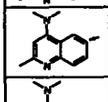
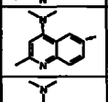
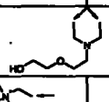
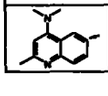
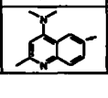
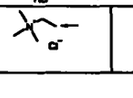
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	3	0.37		108
	H		H	O		no	4.5	0.34		109
	H		H	O		no	20.5	0.81		110
	H		H	O		no	23.5	0.48		111
	H		H	O		no	15	0.32		112
	H		H	O		no	8	0.53		113
	H		H	O		no	13.5	1.28		114

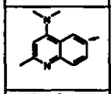
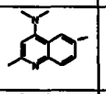
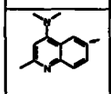
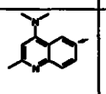
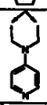
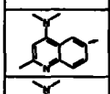
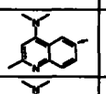
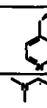
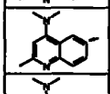
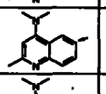
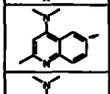
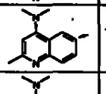
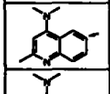
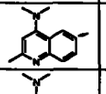
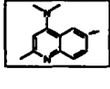
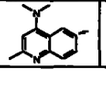
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	13	0.5	1.6	115
	H		H	S		no		1.8		116
	H		H	S		no	10.5 4.5	1.2 10	19.5	117
	H		H	S		no	3.5	1.4	13.7	118
	H		H	S		no	4.5			119
	H		H	S		no	11.5	0.38	17.8	120
	H		H	S		no	4.5 12.5	0.4 0.38		121

426

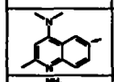
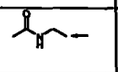
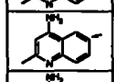
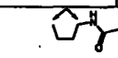
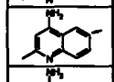
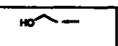
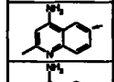
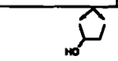
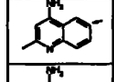
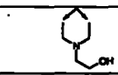
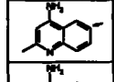
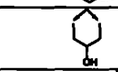
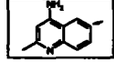
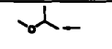
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	S		no	13.5	0.37		122
	H		H	S		no	3	1.3	11.8	123
	H		H	S		no	3	0.9	6.2	124
	H		H	S		no	14.5	0.38		125
	H		H	S		no	19	0.67	11.4	126
	H		H	S		no	14	0.84	15.9	127
	H		H	S		no	15	0.39	2.86	128

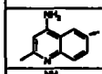
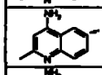
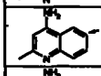
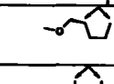
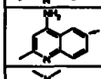
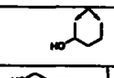
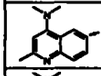
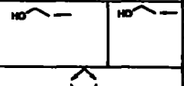
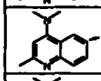
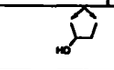
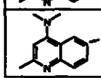
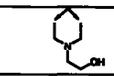
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	S		no	15.5	0.82		129
	H		H	S		no	9	0.3		130
	H		H	S		no	4.5	0.91		131
	H		H	S		no	12.5	0.4		132
	H		H	S		no	25	0.18		133
	H		H	no		no	8	0.3	0.88	134
	H		H	N			20	0.4	0.07	135

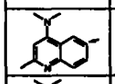
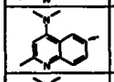
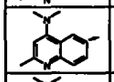
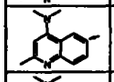
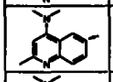
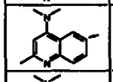
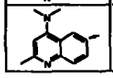
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N			20.5	0.12	0.028	136
	H		H	N			16	1	0.15	137
	H		H	N		Me	16	0.5	0.061	138
	H		H	N			16.5	0.6	0.045	139
	H		H	N		H	5.5	1	0.512	140
	H		H	N			7	0.9	0.096	141
	H		H	N		H	9.5	1	1.56	142

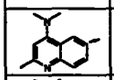
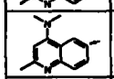
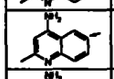
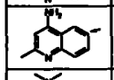
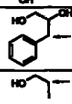
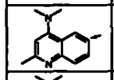
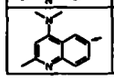
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N			13	0.4	0.52	143
	H		H	N			22.5	0.4	0.04	144
	H		H	N		H	5	1	0.42	145
	H		H	N		Et	6	0.6	0.175	146
	H		H	N				1	0.21	147
	H		H	N			12	1.5	1.5	148
	H		H	N			12.5	2.5	0.096	149

430

Ar1	R3	Ar2	R'3	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	0.38		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

Ar1	R3	Ar2	R'3	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

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N			12.5	1.8		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

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	0.49		171
	H		H	N		H	20	0.33		172
	H		H	N		H	11.5	0.62		173
	H		H	N		H	6	0.26		174
	H		H	N		H	3	.3		175
	H		H	N		H	6	3		176

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 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 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 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; alquilenoamino 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.

2 – Compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de los telomeros 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 hidroxi; 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, hidroxi, 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 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, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente

sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi 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 quinazolinas.

6 – Compuestos según cualquiera de la 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, furfuricarbonilo y quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo,

alcoxi o alcoxialquilo, hidroxi 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 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.
- 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; 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; alquilenoamino 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 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 d 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 monociclico de 3 a 6 eslabones o biciclico 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.

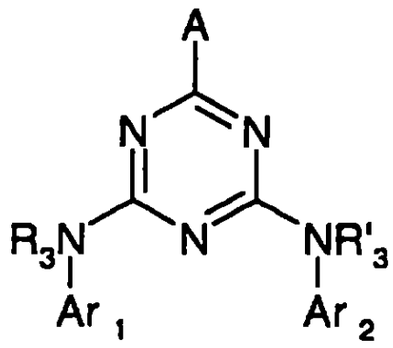
siendo entendido que R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1–C4 no sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1–C4 no sustituido,
o cuando X representa N , R1 y R2 forman conjuntamente con X al cual están unidos un radical piperazinilo, piperidilo,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

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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 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 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, 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 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 hidroxi; 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 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, pirrolidinilo, 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, hidroxi, 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,

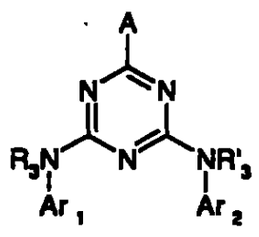
siendo entendido que cuando XR1R2 representa NR1R2, entonces R1 y R2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R1 y R2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

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, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo;

1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinilo; 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, 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, hidroxi, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinilo; 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:



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 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

454

- 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.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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:

455

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

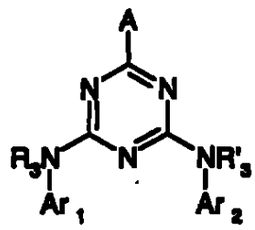
- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa:

  * 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 heterociclico 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,

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar_1 y Ar_2 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, 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.

459

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 Ar_1 y Ar_2 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,

461

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.

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 alquileno en C1-C4 o alquenileno 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-(quinoclirin-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.

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-esparginasa, 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 antivasculares.

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.

469 ✓

ST 01013

Je soussigné Me Henri POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs J.L. MERGNY
F. HAMY - T. CAULFIELD
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

CAVELIER
ABOGADOS
Edificio Siski
Carrera 4a N° 72-35
BOGOTA 8 – Colombia

CESION	ASSIGNMENT
Yo, (nosotros), abajo firmado (s)	I (We), the undersigned
MAILLIET Patrick LAOUI Abdelazize RIOU Jean-Francois DOERFLINGER Gilles MERGNY Jean-Louis HAMY Francois CAULFIELD Thomas	**MAILLIET Patrick** **LAOUI Abdelazize** **RIOU Jean-François** **DOERFLINGER Gilles** **MERGNY Jean-Louis** **HAMY François** **CAULFIELD Thomas**
domiciliado (s) en 87 rue Dalayrac, 94120 Fontenay Sous Bois 876 Sunset Ridge Road, Bridgewater, NJ 08807 2 rue Chabaud, 51100 REIMS (Francia) Résidence Les Millepertuis, Bat, B3, 91940 LES ULIS (Francia) 25 rue Delescluze, 94800 Villejuif (Francia). 42 rue Hoffet, 68110 Illzach (Francia). 7 rue Raffet, 75016 Paris (Francia).	**87 rue Dalayrac, 94120 FONTENAY SOUS BOIS (France)** **876 Sunset Ridge Road, Bridgewater, NJ 08807 (USA)** **2 rue Chabaud, 51100 REIMS (France)** **Résidence Les Millepertuis, Bât.B3, 91940 LES ULIS (France)** **25 rue Delescluze, 94800 VILLEJUIF (France)** **42 rue Hoffet, 68110 ILLZACH (France)** **7 rue Raffet, 75016 PARIS (France)**
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención : DERIVADOS QUIMICOS Y SU APLICACION COMO AGENTE ANTITELOMERASA.	state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention : CHEMICAL DERIVATIVES AND THEIR APPLICATION AS ANTITELOMERASE AGENT.
declaro(amos) así miamo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad AVENTIS PHARMA S.A.	state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **AVENTIS PHARMA S.A.**
constituída y existente de conformidad con las leyes de Francia.	a corporation constituted and existing in conformity with the laws of **FRANCE**
domiciliada en 20 avenue Raymond Aron 92160 Antony (Francia).	domiciled in **20 avenue Raymond Aron** **92160 Antony (France)**
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.	all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22nd of February 2002
en/in Antony
Firma : AVENTIS PHARMA S.A.

MAILLIET Patrick

LAOUI Abdelazize

RIOU Jean-François

DOERFLINGER Gilles

MERGNY Jean-Louis

HAMY François

CAULFIELD Thomas

Je soussigné Me Henri POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs P. MAILLIET -
A. LAOUI - J.F. RIOU - G. DOERFLINGER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

Aventis Pharma S.A.
12457-801-002-S

231

Traductor Oficial No. 123/02
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2480/91

Convention de la Haye du 5 Octobre

1. — La République Française
Le présent acte public
2. — a été signé par M. Lazarevich
3. — agissant en qualité de Maire
4. — est revêtu du sceau de la Mairie

ATTESTE

5. — le 18/03/02
6. — par la Cour d'Appel
7. — sous le N° A 3255
8. — Sceau/Timbre

M. HARGOUS François

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 123/02 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 22 DE ABRIL DEL AÑO 2002 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de una cesión conferida en español e inglés por **Mailliet Patrick, LAOUI Abdelazize, RIOU Jean-François, DOERFLINGER Gilles, MERGNY Jean-Louis, HAMY François y CAULFIELD Thomas**, domiciliados respectivamente en 87, rue Dalayrac, 94120 FONTENAY SOUS BOIS (Francia); 876, Sunset Ridge Road, Bridgewater, NJ 08807 (EE.UU.); 2, rue Chabaud, 51100 REIMS (Francia); Résidence Les Millepertuis, Bât.B3, 91940 LES ULIS (Francia); 25, rue Delescluze, 94800 VILLEJUIF (Francia); 42, rue Hoffet, 68110 ILLZACH (Francia); y, 7, rue Raffet, 75016 PARIS (Francia); quienes, por medio del presente instrumento, declaran ser los únicos y verdaderos inventores de la invención "*DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA*", ceder y transferir sin limitación a favor de la sociedad **AVENTIS PHARMA S.A.**, constituida y existe de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony (Francia), todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente en la República de Colombia.

Dado el 21 de febrero del 2002, en Anthony.

Firma: AVENTIS PHARMA S.A.

Firmas de los Señores Mailliet Patrick, LAOUI Abdelazize, RIOU Jean-François, DOERFLINGER Gilles, MERGNY Jean-Louis, HAMY François y CAULFIELD Thomas.

Legalización de la firma de los Señores Mailliet Patrick, LAOUI Abdelazize, RIOU Jean-François, DOERFLINGER Gilles, MERGNY Jean-Louis, HAMY François y CAULFIELD Thomas por parte del Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma ilegible del Notario.

Traducción Oficial No. 123/02
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

47

Sello seco: Hervé Pommery – Notario Asociado en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República francesa

   El presente acta público

2. - Ha sido firmado por el Doctor Pommery

3. - Obrando en calidad de Notario

4. - Con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris 6. - El 28 de marzo del 2002

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 13355

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

10. - Firma ilegible del Señor François HARGOUS.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
COTEJADO CON EL DOCUMENTO ORIGINAL CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
Jean Jacques Turpin 4559

2002 APR 23 P 12:3
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

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. 123/02

Colo: 12457-801-002-5

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 22 de abril del 2002.

123/02

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2480/91

333

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Jacques Jean Burgue

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 23 APR 2002

NOTARIA SEXTA
RAFAEL D MENDEZ
RANGEL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2° EXAMEN DE FORMA, PATENTE DE INVENCION

Folio 472

Radicación N° **02-25874**

Concepto Técnico N° **959**
Clasificación Internacional de Patentes: **A61K 31/53, C07D 251/00**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente:**

SI [✓] NO [ ] Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)

SI [✓] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)

SI [✓] NO [ ] Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)

SI [✓] NO [ ] NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)

SI [✓] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓] Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓] Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)

SI [ ] NO [✓] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)

SI [✓] NO [ ] NO ES APLICABLE [ ] La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI [✓] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [ ] Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202051

Bogotá D C, enero 23 de 2004.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

473

Folio 473

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	02-25874
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio N°	1498
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 26 ENE 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051