

CAVELIER

ABOGADOS

www.caveller.com
caveller@caveller.com

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

482
Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8850
(57-1) 540 0880
Fax In U.S.A.: (1-306) 381 8880

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-025874-0000/-0000
Pec: 200-02051/1853 Dep. 200 NUEVAS CREACIONES
DE: 2 PATENTES
Evo: 1 REQUERIMIENTO
UN ADMINISTRACION DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 02.025.874

Asunto : Solicitud de patente para **1,3,5-TRIAZINA-2,4,6-TRIAMINA-N,N, DIARIL SUSTITUIDOS; DERIVADOS 4,6-DIAMINO N,N-DIARIL-1,3,5-TRIAZINE-2-THIO; DERIVADOS 4,6-DIAMINO N, N-DIARIL SUSTITUIDO -1,3,5-TRIAZINA-2-OXI Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA**

Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.

Fecha de solicitud : 21 de marzo de 2002

1. Yo, Emillio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **10974** notificado por fijación en lista del 28 de septiembre de 2006.

2. Mediante el memorial radicado el 26 de diciembre de 2006, solicité oportunamente un plazo de 30 días para responder el Oficio No. **10974**.

3. Mediante el Oficio No. **10974** 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:

3.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego descriptivo y reivindicatorio con 28 reivindicaciones en el cual se han hecho los cambios respectivos, sugeridos por su Despacho, y que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente puesto que redujo el número de compuestos reclamados a los compuestos que determinan el objeto real de la presente solicitud de patente contemplados principalmente en la descripción, los cuales son nuevos compuestos químicos útiles en el tratamiento del cáncer, que actúan especialmente como agentes inhibidores de la telomerasa y fijan la estructura G-cuádruplex de ADN o ARN. Así mismo, puesto que se han reducido las posibilidades de mutación y por lo tanto es posible definir inequívocamente los compuestos reclamados por la formula *Markush*, la misma cumple con los requisitos de patentabilidad estipulados para este tipo de invenciones en el Manual Andino de Patentes.

Adicionalmente el nuevo capítulo reivindicatorio se ha redactado evitando el uso de texto innecesario como "compuestos que fijan la estructura G-cuádruplex de ADN o ARN". Para estos efectos, se han efectuado las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 29 a 32 referentes a composiciones farmacéuticas caracterizadas por el título de principio activo han sido eliminadas de éste pliego reivindicatorio. De la misma forma, la reivindicación 33 referente al uso del compuesto ha sido eliminada del mismo.
- Las reivindicaciones 34 a 37 referentes a asociaciones terapéuticas han sido eliminadas del éste pliego reivindicatorio.
- Finalmente y con el fin de subsanar la objeción que sobre el título hizo su Despacho, el nuevo título **"1,3,5-TRIAZINA-2,4,6-TRIAMINA-N,N, DIARIL SUSTITUID S; DERIVADOS 4,6-DIAMINO N,N-DIARIL-1,3,5-TRIAZINE-2-THIO; DERIVADOS 4,6-DIAMINO N, N-DIARIL SUSTITUIDO -1,3,5-TRIAZINA-2-OXI Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA"** menciona de manera específica los compuestos que se desean proteger.

Con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho ya que ahora cumplen con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

3. Por lo tanto, le solicito se sirva continuar con el trámite de la presente solicitud pues tanto la descripción como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría realizar el examen de patentabilidad del producto objeto de esta Invención. A pesar que las objeciones que sobre claridad planteó ese Despacho en el Oficio No. 10974 se deben tener por superadas, en el evento que el Despacho considere que sea necesario, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 Inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración que considere necesaria.

4. 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.

Anexos:

1. Nuevo pliego reivindicatorio con 28 reivindicaciones.
2. Nuevo pliego descriptivo.
3. Formulario de modificaciones.
4. Redbo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación	
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-F03			
1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud			
2 SOLICITANTE	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia Domicilio: Antony, Francia Lugar de Constitución: Sociedad constituida y existente bajos las leyes de Francia. Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@caveller.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4 Número de expediente: <u>02.025.874</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Se presentan nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio con 28 reivindicaciones con el objeto de subsanar la posible falta de claridad de la solicitud.			
6 Comprobante de pago No. <u>07-4.187</u> Fecha: <u>15 de enero de 2007</u>			
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 99.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.			
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: 			
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929			
NNJ			

DERIVADOS DE TRIAZINA Y SU APLICACIÓN COMO AGENTES ANTITELOMERASA

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Francesa No. 0103916, presentada en Marzo 23, 2001, y la Solicitud Francesa No. 0110370, presentada en Agosto 1, 2001, y que reivindica el beneficio de la solicitud provisional U.S. No. 60/332,009, presentada en Noviembre 23, 2001, cada una de las cuales se incorporan aquí como referencia.

La presente invención se relaciona con una terapia para cáncer y con agentes anticancerígenos novedosos que tienen un mecanismo de acción que es muy específico. Este también se relaciona con compuestos químicos novedosos así como también su aplicación terapéutica en humanos.

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos químicos no nucleótidos novedosos que interactúan con estructuras específicas de ácido desoxiribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN). Estos compuestos novedosos consisten de un agente de distribución ligado a dos grupos aminoaromáticos. Estos compuestos novedosos son útiles en el tratamiento de cánceres y son particularmente útiles para estabilizar el ADN en una estructura G-cuádruplex (tétradas de guanina). La aplicación terapéutica de la inhibición de la telomerasa por vía de la estabilización de estos G-cuádruplex es la terminación de la mitosis celular y la muerte de las células que se dividen rápidamente tales como las células cancerosas y posiblemente la inducción de la senescencia de las células cancerosas.

Los compuestos de la presente invención tiene la ventaja desde el punto de vista terapéutico, de bloquear la telomerasa. Desde el punto de vista biológico, la telomerasa permite la adición de secuencias de ADN repetitivas del tipo TTAGGG, denominadas secuencias teloméricas, al final de la telomerasa, durante la división celular. A través de esta acción, la telomerasa hace la célula inmortal. De hecho, en la ausencia de esta actividad enzimática, la célula pierde en cada

división, 100 a 150 bases, que rápidamente se hacen senescentes. Durante la aparición de las células cancerosas que se dividen rápidamente, aparecieron aquellas células que poseían telómeros que fueron mantenidas a una longitud estable durante la división celular. En estas células cancerígenas, parece que la telomerasa queda altamente activada y que esta permitía la adición de motivos repetitivos de secuencias teloméricas al final del telómero y por lo tanto permitía la conservación de la longitud de telómero en las células cancerígenas. Pareció durante algún tiempo que más del 85% de las células cancerígenas mostró ensayos positivos para la presencia de telomerasa mientras las células somáticas no mostraban esta característica.

Así, la telomerasa, es un blanco altamente codiciado para tratar células cancerosas. La primera aproximación obvia para bloquear la telomerasa fue el uso de estructuras de nucleótido (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639), entre los compuestos no nucleótidos que han sido utilizados en la técnica anterior, se pueden mencionar las diaminoantraquinonas (Sun et al., J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) o las dietiloxadibocianinas (Wheelhouse R. T. et al., Am. Chem. Soc. 1998(120), 3261-2).

La Patente WO 99/40087 describe el uso de compuestos que interactúan con las estructuras G-cuádruplex que son compuestos de perileno y carbocianinas que contienen al menos siete anillos que incluyen dos heterociclos.

Parece, muy sorprendentemente, que las estructuras simples hacen posible obtener un resultado que es al menos equivalente con las estructuras que son mucho menos complicadas desde el punto de vista químico. Los compuestos de la presente invención que cumplen el objetivo pretendido, es decir que se unen a la estructura G-cuádruplex desde el ADN o el ARN y en particular la estructura G-cuádruplex de los telómeros y de esta manera exhiben una actividad que inhibe la telomerasa, corresponde a la siguiente fórmula general:

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

en la cual

- el ciclo aromático nitrogenado representa:

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

- El ciclo aromático representa:

- ◊ una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un radical elegido entre un grupo $\text{N}(\text{Ra}) (\text{Rb})$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en $\text{C1} - \text{C4}$ y un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta en $\text{C1} - \text{C4}$, o

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

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

- un grupo triacino eventualmente sustituido por un ciclo aromático tal y como está definido anteriormente o por un radical XR₁ (R₂) en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR₁R₂ un radical alquilo alineado o ramificado en C₁ - C₈ para formar alkR₁R₂ un átomo de oxígeno O para formar OR₁ o un átomo de azufre S para formar SR₁,
- con R₁ y R₂, idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C₁ - C₈ eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales amino, alquilamino, dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, alcoxialquilamino, hidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, trialquilamino+, naftilamino, fenilamino, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, hidroxí, alcoxi en C₁ - C₄, tioalcoxi en C₁ - C₄, trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C₁ - C₄, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C₁ - C₄, morfolinilo, piridilo, naftilo o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre los radicales alcoxi en C₁ - C₄, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino; un ciclo aromático tal y como definido anteriormente; un radical 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, hidroxil, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroiso-quinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxil y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo,

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

o uno de sus sales,

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

Entre los compuestos definidos anteriormente, se puede mencionar los compuestos caracterizados en que $XR_1(R_2)$ es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R_1 y R_2 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 R_1 y R_2 se elige entre los valores definidos para R_1 y R_2 a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, bien sea R_1 y R_2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unido un radical piperazinilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales elegidos entre alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo con alcoxi, pirrolidinilalquilo, cicloalquilo en C3 - C8, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, furilcarbonilo, furfurilcarbonilo, quinolilo; pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo o alcoxi en C1-C4, hidroxil, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínilo; diazepino eventualmente sustituido por alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxil y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo, eventualmente sustituido por alquilo;

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

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

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

en la cual

- el ciclo aromático nitrogenado representa:

- ◊ una 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 quinucidino, un radical pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo o un radical piperidilo eventualmente sustituido por alquilo C1-C4

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

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

o una de sus sales,

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 hidrocarbónada unida al ciclo como por ejemplo una cadena guanidino o guanilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

pirrolidinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, furilcarbonilo o furfurilcarbonilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

- un grupo triacino eventualmente sustituido por un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR_1R_2 , un átomo de oxígeno O para formar OR_1 o un átomo de azufre S para formar SR_1 ,

con R_1 y R_2 idénticos o diferentes, se eligen entre el átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 eventualmente sustituido por un radical amino, alquilamino, dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C1-C4, 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 R_1 y R_2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R_1 y R_2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

o cuando X representa N, R_1 y R_2 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.

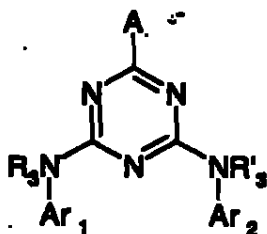
o una de sus sales,

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.

505

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

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan

* cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

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

* cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes

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

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

* un núcleo fenilo eventualmente sustituido por un grupo halógeno, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 por cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4, o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,

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

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

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

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

De esta manera, la presente invención se refiere a los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que $XR_1(R_2)$ es tal que, cuando X representa N, bien sea el uno de R_1 y R_2 representa el átomo de hidrógeno y el otro de R_1 y R_2 se elige entre los valores definidos por R_1 y R_2 , bien sea R_1 y R_2 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-tetrahidroisoquinolino, siendo eventualmente todos estos radicales sustituidos por uno o varios radicales.

En particular, la presente invención se refiere a los compuestos tales y como definidos anteriormente caracterizados en que A representa un ciclo aromático tal y como definido anteriormente o un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR_1R_2 , un radical alquilo alineado o ramificado en C1-C6 para formar $alkR_1R_2$, un átomo de oxígeno O para formar OR_1 o un átomo de azufre S para formar SR_1 ,

con R_1 y R_2 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, hidroxí, alcoxi en C1-C4, tioalcoxi en C1-C4,

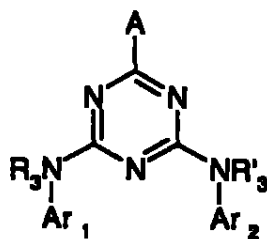
trifluorometilo, carboxi libre, salificado, esterificado o amidificado, pirrolidinilo eventualmente sustituido por alquilo en C1-C4, piperidilo, piperazinilo eventualmente sustituido por alquilo o fenilalquilo con alquilo en C1-C4, morfolinilo, piridilo, naftilo, o fenilo eventualmente sustituido por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

siendo entendido que cuando XR₁R₂ representa NR₁R₂, entonces R₁ y R₂ idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no 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, hidroxí, acilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleíno; diazepino eventualmente sustituido alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo eventualmente sustituido por alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxí y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo eventualmente sustituido por alquilo.

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

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



en la cual:

A representa un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o un radical alquilo en C1-C8 para formar uno de los siguientes radicales:

NR_1R_2 con R_1 y R_2 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 R_1 y R_2 idénticos no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y R_1 y R_2 diferentes no representan el uno hidrógeno y el otro alquilo C1-C4 no sustituido,

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

- un grupo OR_1 o SR_1 en cual R_1 tiene el mismo significado que anteriormente, siendo entendido que R_1 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.

511

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

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

1. cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

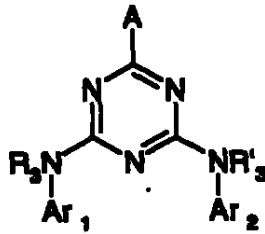
- una estructura quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
- una quinoleína que posee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

2. cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes:

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

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

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



en la cual:

A representa un radical 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,

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan:

* cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

- una estructura quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo en C1-C4, (o) un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o

- una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo la forma cuaternaria, o

- una benzamidina, o

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

*cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes:

- Ar₁ y Ar₂ representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar₁ y Ar₂, o
- Ar₁ representa una de las posibilidades anteriores y Ar₂ representa
 - * un núcleo fenilo eventualmente sustituido por una agrupación halógeno, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 por cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino en C1-C4, (o) alquenilenoamino en C2-C4 o un radical piperazinilo eventualmente sustituido por un radical alquilo C1-C4,
 - * un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo este presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos en C1-C4 o alquenileno en C2-C4,

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

La presente invención se refiere en particular a los compuestos de fórmula (I) tal y como definida anteriormente en la cual A representa un radical $XR_1(R_2)$ en el cual X representa un átomo de nitrógeno N para formar NR_1R_2 , un átomo de oxígeno O para formar OR1 o un átomo de azufre S para formar SR1 como sigue:

- NR_1R_2 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 NR_1R_2 , bien sea el uno de R1 y R2 representa el átomo de hidrógeno y el otro de R1 y R2 se elige entre los

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

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

bien sea un radical amino sustituido por un radical elegido entre los siguientes grupos: 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo; piridilo; fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; alquilo en C1-C4 sustituido por un radical amino, alquilamino o dialquilamino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi en C2-C4, por un radical pirrolidinilo o por un radical fenil, radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono; un radical pirrolidinilo; un radical piperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo en C1-C4; o un radical quinuclidino,

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

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

Entre los compuestos definidos anteriormente, se menciona en particular los compuestos caracterizados en que, Ar₁ y Ar₂ representan un grupo elegido entre los siguientes grupos: 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo

núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo; o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

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

bien sea un radical amina 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; (alquifenil)(alquil)amino, alcoxí 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 alquilenos en C1-C4 o alquilenos en C2-C4.

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

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

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

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

Es claro que los motivos quinoleíños pueden ser sustituidos por cualquier otro grupo que no interviene en la aplicación en cuestión. De esta manera, se incluyen en la definición de los grupos quinoleíños los grupos acridinos o isoquinoleíños 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-(quinoclinir-3-il)amino-[1,3,5]triacina (ejemplo 17)

- el 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(1-metil-pepíridin-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)

- 525
- 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.

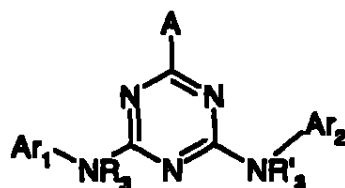
Muy particularmente, la presente invención tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo un producto de fórmula (I) elegido entre aquellos cuyos nombres se mencionan anteriormente.

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.

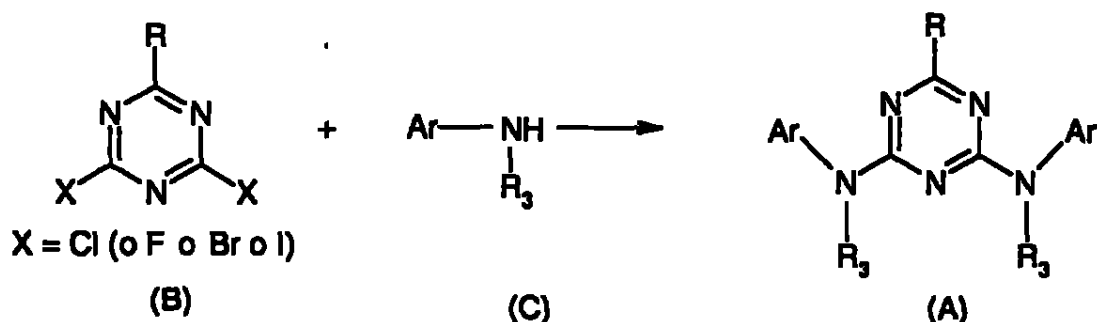
Los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I):



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 alquilar alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbono alquiloxi o alquiltio cuyas partes alquilar alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbono alquiloxi o alquiltio cuyas partes alquilar 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).

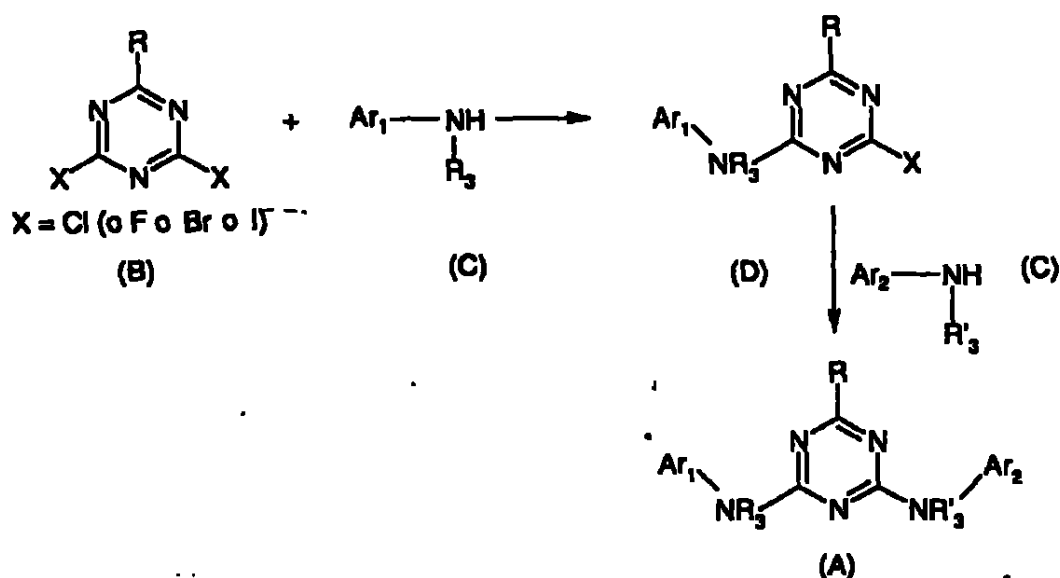
Generalmente, se opera condensando una mol de dihalógeno-s-triacina o trihalógeno-s-triacina con 2 moles de amina aromática o heteroaromática. La reacción se produce en un medio inerte en las condiciones de la reacción. Entre los disolventes inertes se puede mencionar la acetona eventualmente acuosa 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 $20^{\circ}C$ 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:



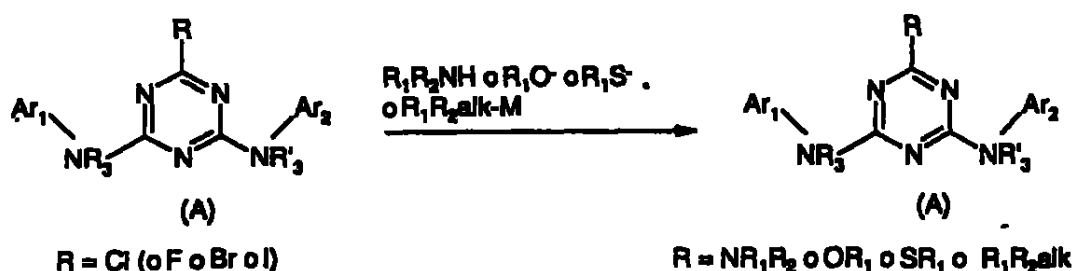
Esquema 2

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 NR_1R_2 o OR_1 o SR_1 o $alkR_1R_2$, también pueden ser preparados mediante desplazamiento nucleófilo de un átomo de halógeno, en general un átomo de cloro de un producto de fórmula general (A) en el cual R representa un átomo de halógeno según el esquema 3:



Esquema 3

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

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

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

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

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

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

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

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

- Los agentes antimicrotúbulos como en particular la vinblastina, 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-mercaptopurina, las 6-tioguanina,
- Los análogos de adenosina tales y como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina,
- El metotrexato y el ácido folínico,
- Las enzimas y compuestos varios tales y como la L-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 del 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 está pegada al extremo 5', el DABCYL al extremo 3' por los brazos químicos descritos por Eurogentec. Se verifica la concentración de las muestras mediante la espectrofotometría, al registrar el espectro de absorbencia entre 220 y 700 nm y utilizando el coeficiente de extinción molar suministrado por el proveedor.

Tapones

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

Estudio de fluorescencia

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

T_m en fluorescencia

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

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

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

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

Preparación del extracto enriquecido en actividad telomerasa humana

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

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

Se centrifuga una alícuota de 10^5 células a 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 18.000xG 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 ($^5\text{AATCGTTCGAGCAGAGTT}^3$) 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 ($^5\text{GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA}^3$).

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

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

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

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

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

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

15 minutos a 30°C,

1 minuto a 90°C,

seguidos de 30 ciclos de,

30 segundos a 94°C,

30 segundos a 50°C,

1 minuto 30 segundos a 72°C,

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

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

TBE	3X
Glicerol	32%(P/V)
Azul de bromofenol	0.03%
Xileno clanol	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 Instantlmager (Pacard).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

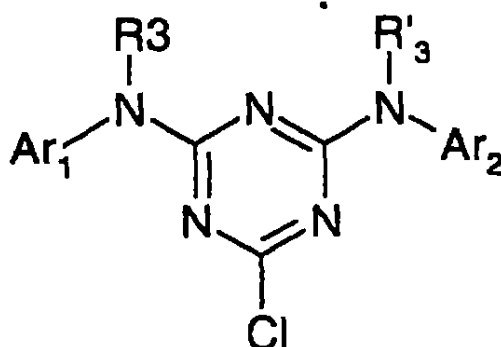
En un matraz de 250 mL que contiene 50 mL de DMF, bajo agitación, se carga sucesivamente 0.5 g (0.0036 mol) de carbonato de potasio, 1 g (0.00189 mol) de 2,4-bis-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-6-cloro-[1,3,5]triacina preparada según la patente W0001561 y 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, 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), $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d8, δ en ppm): 1.73(mt : 2H) ; 2.17 (s : 6H) ; 2.33 (t ancho, J=7 Hz : 2H) ; 2.53 (s ancho : 6H) ; 2.92 (mf : 12H) ; 3.43 (mt : 2H) ; 6.51 y 6.53 (2 s anchos : 2H en totalidad) ; 7.06 (mf : 1H) ; 7.51 (mt : 2H) ; de 8.10 a 8.30 (mt : 3H) ; 8.38 (mf : 1H) ; 9.24 (s ancho : 1 H) ; 9.37 (s ancho : 1H).

Ejemplos 1 a 28

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

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



4 mol-equivalentes de R1-NH-R2 y 30 mg de carbonato de potasio en 5 mL de DMF. Se calienta a 80° C durante una noche. Después de dejar enfriar, se diluye con 30 mL de agua y se filtra el precipitado obtenido. Generalmente, el producto bruto así aislado está limpio (pureza LC/MS > 90%). Sin embargo, se puede purificar mediante LC/MS utilizando una columna de sílice C18 Waters Xterra 3.5 μM, con un diámetro de 3 mm y una longitud de 50 mm, eluyendo por medio de un gradiente alineado de elución 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, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,55 (s : 3H) ; 3,01 (s : 6H) ; 6,78 (s : 1H) ; 7,68 (dd ancho, J = 9 y 2,5 Hz : 1H) ; 7,81 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,41 (mf : 1H) ; de 11,00 a 11,80 (mf extendido : 1 H).

En un recipiente de 1 L, se disuelve, en 500 mL de dioxano, los 5.1 g de 4,6-dicloro-2-(4-dimetilamino-2-metil-quinolein-6-il)amino-[1,3,5]triacina obtenidos anteriormente, luego se agrega 2.94 g de 4-dimetilamino-2-metil-quinolein-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:

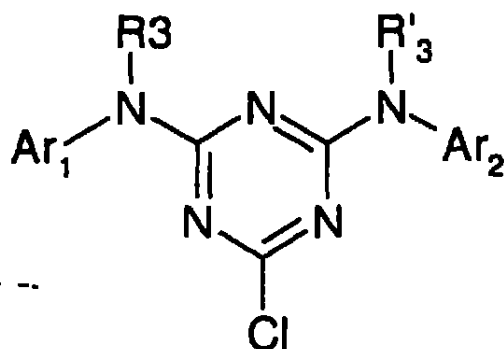
- Espectro de masa (EI/DCI) = 514 (M⁺)
- Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, a una temperatura de 383 K, δ en ppm) : 2,57 (s : 6H) ; 2,95 (s : 12H) ; 6,72 (s : 2H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,94 (dd, J = 9 y 2 Hz : 2H) ; 8,31 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 9,90 (mf : 2 H).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

A una solución de 0.75 g de 2-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metil-quinoleína-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-quinoleína-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]triacina pura, bajo la fórmula de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

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

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

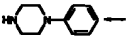
Ejemplo 177

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

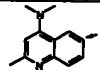
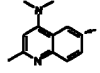
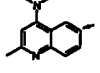
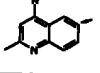
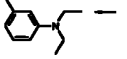
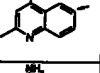
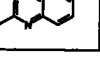
TABLA 1

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	#
	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	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

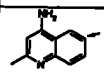
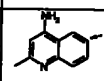
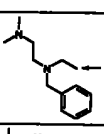
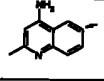
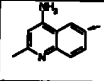
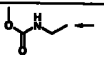
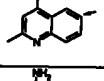
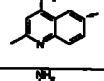
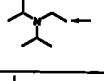
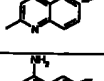
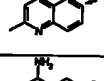
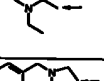
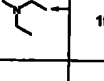
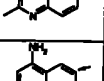
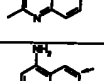
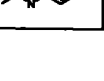
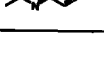
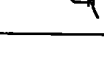
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	3,0	2,4		7
	H		H	N			1,5	3,2		8
	H		H	N		H	10,0	0,1		9
	H		H	N		H	8,9	0,36		10
	H		H	N		H	11,4	0,16		11
	H		H	N		H	9,4	0,3		12

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	0,06		16
	H		H	N		H	17,1	0,1	2,73	17
	H		H	N		H	2,4	1,2	2,86	18

Ar1	R3	Ar2	R3	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

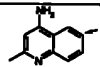
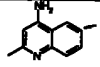
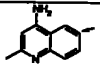
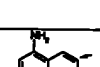
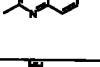
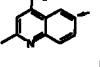
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	4,2	2,2		25
	H		H	N		H	4,8	1,1		26
	H		H	N		H	11,0	0,8	10	27
	H		H	N		H	10,6	0,9	1,5	28
	H		H	O		no	20,3 4,5	0,32 0,47		29
	H		H	O		no	8,8 15,5	1,1 0,24		30

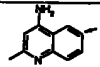
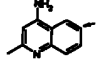
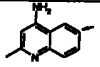
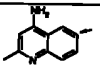
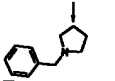
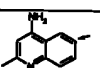
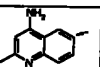
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Eq #
	H		H	O		no	15,3	0,3		31
	H		H	O		no	10,0	0,3		32
	H		H	O		no	10,0	0,4		33
	H		H	N			5,0	0,68	15	34
	H		H	N		H	11,0	0,5		35
	H		H	N		H	17,5	0,24		36

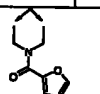
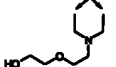
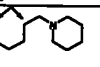
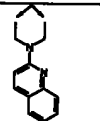
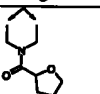
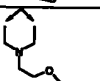
Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Eq #
	H		H	N		H	17.5	0.23		37
	H		H	N		H	9.5	1.0		38
	H		H	N		H	19.5	0.23		39
	H		H	N			19	0.23		40
	H		H	N		H	19	0.38	9.9	41
	H		H	N			15.5	0.05		42

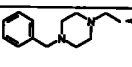
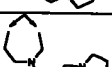
A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N			18	0.18	10	43
	H		H	N			17	0.1		44
	H		H	N		H	16.5	0.33		45
	H		H	N		H	16.5	1		46
	H		H	N		H	8	0.2		47
	H		H	N		Me	14	0.1		48

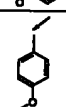
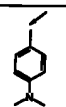
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	10	1		49
	H		H	N		H	7	0.22		50
	H		H	N			11	0.28		51
	H		H	N		H	8.5	1.3		52
	H		H	N		Et	15.5	0.2		53
	H		H	N		H	18	0.17		54
	H		H	N			15.5	0.21		55

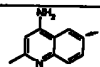
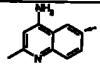
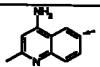
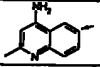
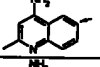
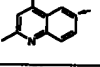
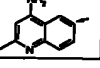
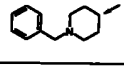
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	2.5	0.35		56
	H		H	N			8	0.3		57
	H		H	N			8	0.22		58
	H		H	N			11	0.19		59
	H		H	N		H	6	3.0	57	60
	H		H	N		H		0.36		61

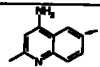
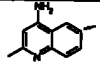
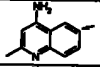
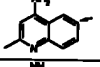
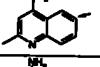
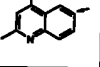
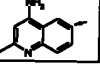
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	7.5	1.2		82
	H		H	N		Me	11.5	0.19		83
	H		H	N			12	0.09		84
	H		H	N		Me	12.5	1		85
	H		H	N		H	9	0.28		86
	H		H	N		H	6.5	0.43		87

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

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	9.5	0.14		74
	H		H	N			13.5	0.05		75
	H		H	N			19	0.11		76
	H		H	N			12.5	0.48	5.8	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	R3	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		1.6		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	16.9	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		15		87
	H		H	N			8	0.11		88
	H		H	N		H		12	20	89
	H		H	N		H	11	0.37		90
	H		H	N		H	7	0.37		91
	H		H	N			35	0.43	78	92
	H		H	N		H	8	0.37	93	93

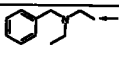
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H		0.94		94
	H		H	N		H		0.93		95
	H		H	N		H		0.48		96
	H		H	N		H		0.69		97
	H		H	N		H	4	0.35		98
	H		H	N		H		0.6		99
	H		H	N		H		0.45		100

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

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

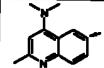
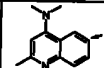
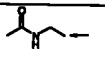
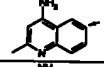
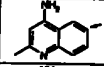
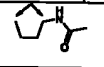
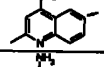
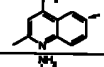
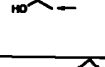
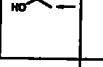
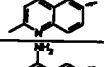
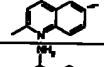
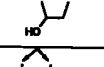
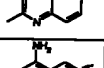
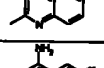
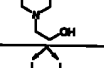
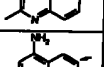
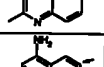
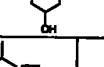
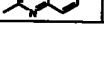
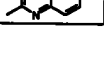
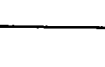
Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	O		no	13	0.5	1.6	115
	H		H	S		no		1.8		116
	H		H	S		no	10.5 4.5	12 10	19.5	117
	H		H	S		no	3.5	1.4	13.7	118
	H		H	S		no	4.5	.		119
	H		H	S		no	11.5	0.38	17.8	120
	H		H	S		no	4.5 12.5	0.4 0.38		121

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	S		no	13.5	0.37		122
	H		H	S		no	3	13	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	2.68	128

Ar1	R3	Ar2	R3	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	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N			20.5	0.12	0.028	136
	H		H	N			18	1	0.15	137
	H		H	N		Me	16	0.5	0.081	138
	H		H	N			18.5	0.8	0.045	139
	H		H	N		H	5.5	1	0.512	140
	H		H	N			7	0.9	0.088	141
	H		H	N		H	9.5	1	1.58	142

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N			13	0.4	0.52	143
	H		H	N			22.5	0.4	0.04	144
	H		H	N		H	5	1	0.42	145
	H		H	N		Et	6	0.8	0.175	146
	H		H	N				1	0.21	147
	H		H	N			12	1.5	1.5	148
	H		H	N			12.5	2.5	0.096	149

Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	EJ #
	H		H	N		H	8.5	2.5	2.47	150
	H		H	N			8.5	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	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM	Eq #
	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	0.38		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	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

Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM	Ej #
	H		H	N		H	13	0.48		171
	H		H	N		H	20	0.33		172
	H		H	N		H	11.5	0.82		173
	H		H	N		H	6	0.28		174
	H		H	N		H	3	3		175
	H		H	N		H	6	3		176

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto caracterizado en que corresponde a la siguiente fórmula

Anillo aromático que contiene nitrógeno-NR₃ - agente de distribución -NR'₃
- anillo aromático

En el cual

El anillo aromático que contiene nitrógeno representa

Un radical quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un radical escogido de entre

N(Ra)(Rb), en donde Ra y Rb son idénticos o diferentes y representan hidrógeno o un radical alquilo C1-C4, y

un alcoxi C1-C4 de cadena corta, o un grupo alquilo

Un radical quinolinilo o isoquinolinilo que pose un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria, o

Un radical benzimidinilo,

un radical pindinilo,

o en donde en anillo que contiene nitrógeno es reemplazado por un radical benzimidinilo;

el anillo aromático representa:

un radical quinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un radical escogido de entre:

$N(Ra)(Rb)$, en donde Ra y Rb son idénticos o diferentes y representan hidrógeno o un radical alquilo C1-C4, un grupo alcoxi o alquilo C1-C4 de cadena corta,

Un radical quinolinilo que posee un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria,

Un radical benzamidinilo,

Un radical piridinilo,

Un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno escogido de yodo, cloro, bromo o flúor, un grupo alcoxi C1-C4, grupo ciano, grupo carbonilamino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1—C4, grupo guanilo, grupo alquiltio C1-C4, grupo amino, grupo alquilamino C1-C4, grupo dialquilamino C1-C4 para cada alquilo, grupo dialquilamino C1-C4 para cada alquilo en el cual las porciones alquilo juntas forman un anillo C3-C8, grupo nitro, grupo alquilenamino C1-C4, o grupo alquenilenamino C2-C4, o

Un anillo heterocíclico mono o bi o tricíclico que comprende 0 a 2 heteroátomos por anillo en donde al menos un heteroátomo está presente en al menos un anillo que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4, grupos alquileo C1-C4, o grupos alquenilenos C1-C4;

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

El agente de distribución representa:

Un grupo triazina,

En donde e grupo triazina es una [1,3,5] triazina opcionalmente sustituido con:

Un anillo aromático como se definió anteriormente, o

Un radical XR1(R2), donde X representa un nitrógeno para formar NR1(R2), un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado para formar alqR1R2, un oxígeno para formar OR1, o un azufre para formar SR1,

En donde R1 o R2 que son idénticos o diferentes, son escogidos de entre hidrógeno; un radical alquilo C1-C8, opcionalmente sustituido con uno o más radicales que son idénticos o diferentes; un anillo aromático como se definió anteriormente; un radical quinuclidina; un radical pirrolidinilo que es opcionalmente sustituido con un radical alquilo o fenilalquilo donde el alquilo el alquilo C1-C4; un radical piperazinilo que es opcionalmente sustituido con un radical alquilo,

cicloalquilo o fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical pindilo o un radical piperidilo, que son opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo o fenilalquilo donde alquilo es alquilo C1-C4; y un radical indazolilo; un radical naftilo; un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C1-C4; y un radical acenafteno; o un radical donde X representa N o alquilo, R1 y R2 son como se definió anteriormente, y R1, R2 y X forman un radical bicíclico de 3 a 6 miembros monocíclico de 8 a 10 miembros bicíclico saturado o no saturado que contiene opcionalmente 1 o 2 idénticos o diferentes heteroátomos escogidos de N, O o S;

Con la condición de que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido; y

Si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces uno no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido;

O cualquiera sales, formas isoméricas, racematos, enantiómeros y diastereoisómeros de estos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno o ambos de R1 y R2 representan un radical alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más radicales que son idénticos o diferentes, escogidos de entre:

Un radical amino que es opcionalmente sustituido con uno o dos radicales que son idénticos o diferentes, escogidos de los radicales alquilo, hidroxialquilo,

alcoxialquilo, fenilalquilo, carboxialquilo, hidroxicarboxialquilo, acilo, naftilo, fenilo y alquilfenilo;

Un radical trialquilamonio

Un radical hidroxilo;

Un radical alcoxi C1-C4;

Un radical tioalcoxi;

Un radical trifluorometilo;

Un radical carboxilo libre, salificado, esterificado o amidatado;

Un radical pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4,

Un radical piperidilo;

Un radical piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo o fenilalquilo donde el alquilo es alquilo C1-C4;

Un radical morfolinilo;

Un radical piridilo; y

Un radical naftilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos de los radicales alcoxi C1-C4; halógeno o un radical amino opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el agente de distribución representa

Un grupo triazina opcionalmente sustituido con:

Un anillo aromático como se definido en la reivindicación 1, o un radical XR₁(R₂) donde X representa un nitrógeno para formar NR₁R₂, un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado para formar alqR₁R₂, un oxígeno para formar R₁, o un azufre para formar SR₁.

En donde R1 y R2, que son idénticos o diferentes, son escogidos de:

Hidrógeno;

Un radical alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos de los radicales amino, alquilamino, y dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, alcoxialquilamino, hidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, trialquilamino, naftilamino, fenilamina, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, hidroxilo, alcoxi C1-C4, yoalcoxi C1-C4, trifluorometilo, carboxilo libre, salificado, esterificado o amidatado pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4, piperidilo, piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo o fenilalquilo con alquilo como C1-C4, morfolinilo, piridilo, naftilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos de los radicales alquilo C1-C4, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino;

Un anillo aromático como se definió en la reivindicación 1;

Un radical quinuclidina;

Un radical pirrolidinilo que es opcionalmente sustituido con un radical alquilo o fenilalquilo en donde el alquilo es alquilo C1-c4;

Un radical piperazinilo que es opcionalmente sustituido con un radical alquilo, cicloalquilo o fenilalquilo;

Un radical morfolinilo;

Un radical piridilo o un radical piperidilo que son opcionalmente sustituidos con uno más radicales alquilo o fenilalquilo con alquilo siendo alquilo C1-C4;

Un radical indazolilo;

Un radical naftilo;

Un radical benzotriazol;

Un radical pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C4; Y

Un radical acenafteno; o

Un radical donde X representa N o alquilo, R1 y R2 son como de definió anteriormente, y R1, y R2 y X forman un radical escogido de los siguiente radicales; piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales que son idénticos o diferentes; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4 alcoxi, hidroxilo, benzilamino, pirrolidinilalquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; diazepina opcionalmente sustituida con alquilo pirrolidinilalquilo; piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi o alcoxialquilo, hidroxilo y cicloalquilalquilo; morfolinilo; imidazolinilo opcionalmente sustituido con alquilo,

Con la condición de que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R2 y R2 no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido; y

Si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son oferentes, entonces uno no representa hidrógeno y l otro un alquilo C1-C4 no sustituido; o

Un grupo diazina,

En donde el grupo diazina es opcionalmente sustituido con cualquiera de los grupos definidos anteriormente para el grupo triazina;

O cualquiera sales, formas isoméricas, racematos, enantiómeros y diastereoisómeros de estos.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X y XR1(R2) es nitrógeno, y uno de R1 y R2 es como se definió en la reivindicación 1 y el otro de R1 y R2 representa hidrógeno o un radical alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un radical amino, alquilamino,

dialquilamino o fenilo; o R1, R2 y el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un radical piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales escogidos de alquilo; aminoalquilo; alquilaminoalquilo; y dialquilaminoalquilo; fenilalquilo; alcoxialquilo; hidroxialquilo; hidroxialcoxialquilo; alcoxi; pirrolidinilalquilo; cicloalquilo C3-C8; pirazinilo; pirimidinilo; piridilo; furilcarbonilo; furfurilcarbonilo; quinolilo; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilo, acilamino, pirrolidinilalquilo, o piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; diazepina opcionalmente sustituida con alquilo o pirrolidinilalquilo; piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi o alcoxialquilo; hidroxilo; cicloalquilalquilo; morfolinilo; e imidazolinilo opcionalmente sustituido con alquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto corresponde a la siguiente fórmula:

Anillo aromático que contiene Nitrógeno -NR₃ – agente de distribución - NR' – anillo aromático

En el cual

El anillo aromático que contiene nitrógeno representa:

Un radical quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un radical escogido de entre:

N(Ra)(Rb), en donde Ra y Rb son idénticos o diferentes y representan hidrógeno o un radical alquilo C1-C4, y

un alcoxi C1-C4 de cadena corta, o un grupo alquilo

Un radical quinolinilo que pose un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria,

o

un radical piridinilo;

o en donde el anillo que contiene nitrógeno es reemplazado por un radical benzimidinilo;

un anillo aromático representa:

un radical quinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un radical escogido de entre:

$N(Ra)(Rb)$, en donde Ra y Rb son idénticos o diferentes y representan hidrógeno o un radical alquilo C1-C4, y

un grupo alcoxi o alquilo C1-C4 de cadena corta,

Un radical quinolinilo que posee un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria,

Un radical benzamidinilo,

Un radical piridinilo,

Un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno escogido de yodo, bromo o fluor, un grupo alcoxi C1-C4, un grupo ciano, un grupo carbonilamino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1—C4, grupo guanilo, grupo alquiltio C1-C4, grupo amino, grupo alquilamino C1-C4, un grupo dialquilamino C1-C4, en el cual las porciones alquilo juntas forman un anillo C3-C8, un grupo nitro, un grupo alquilenoamino C1-C4, o un grupo alquenilenoamino C2-C4, o

Un anillo heterocíclico mono o bi o tricíclico que comprende 0 a 2 heteroátomos por anillo en donde al menos un heteroátomo está presente en al menos un anillo que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4, alquilenos C1-C4, o grupos alquilenos C2-C4;

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

El agente de distribución representa:

Un grupo triazina,

En donde el grupo triazina es una [1,3,5] triazina opcionalmente sustituido con:

Un radical XR1(R2), donde X representa un nitrógeno para formar NR1(R2), un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado para formar alqR1R2, un oxígeno para formar OR1, o un azufre para formar SR1,

En donde R1 y R2 que son idénticos o diferentes, son escogidos de entre hidrógeno; alquilo C1-C8, opcionalmente sustituido con un radical escogido de amino, alquilamino, dialquilamino (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil-amino, alcoxi C1-C4, tioalcoxi C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo y fenilo; un anillo aromático como se definió en la reivindicación 1, un radical quinuclidina; un radical pirrolodinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, o piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4; o

Un radical donde X representa N o alquilo, R1 y R2 son como se definió anteriormente, y R1, y R2 y X forman un radical bicíclico de 3 a 6 miembros monocíclico o de 8 a 10 miembros bicíclico saturado o insaturado que contiene

opcionalmente uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes escogidos de N, O o S;

Con la condición de que si X representa el nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido,

Si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces uno no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido,

O cualquier sales, formas isómericas, racematos, enantiómeros y diastereoisómeros de éstos.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el agente de distribución representa:

Una [1,3,5,] triazina, opcionalmente sustituida con un radical XR1 (R2) donde X representa un nitrógeno para formar NR1R2, un oxígeno para formar OR1 o un azufre para formar SR1,

En donde R2 y R2 que son idénticos o diferentes, son escogidos de entre:

Hidrógeno,

Alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con un radical escogido de amino, , alquilamino, dialquilamino, (fenilo) (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)-amino, alcoxi C1-C4, pirrolidinilo, piridilo, y fenilo,

Un anillo aromático como se definió en la reivindicación 1;

Un radical quinuclidina;

Un radical pirrolidinilo; y

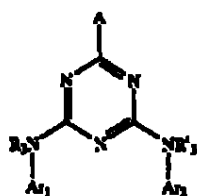
Un radical piperídilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4, o

Un radical donde X representa R1, y R2 son como se definió anteriormente, y R1, R2 y X forman un radical piperazinilo, piperídilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, con la condición de que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, y

Si alquilo representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces uno no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido;

O cualquiera sales, formas isoméricas, racematos, enantiómeros y diastereoisómeros de éstos.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que corresponde a la formula (1)



En donde:

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

NR1R2, donde R1 y R2 son idénticos o diferentes y se escogen de:

Hidrógeno;

Alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más radicales que son idénticos o diferentes;

un anillo aromático como se definió en la reivindicación 1;

Un radical quinuclidina;

Un radical pirrolidinilo que es si mismo opcionalmente sustituido con un radical alquilo o fenilalquilo con alquilo como C1-C4;

Un radical piperazinilo que es en si mismo opcionalmente sustituido con un radical alquilo, cicloalquilo, o fenilalquilo;

Un radical morfolinilo;

Un radical piridilo o un radical piperidilo que es opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo o fenilalquilo con alquilos C1-C4;

Un radical indazolilo; un radical naftilo; un radical benzotriazol; un radical pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilos con alquilo como C1-C4;

Un radical acenafteno;

Un radical donde X representa N o alquilo, R1 y R2 son como se definió anteriormente y R1, R2 y X forman un radical monocíclico de 3 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos idénticos o diferentes escogidos de N, O o S; con la condición de que si X representa un Nitrógeno R1, y R2, son idénticos, entonces R1 y R2 no representan ambos hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y

Si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces uno no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido;

Un grupo OR1 o SR1, donde R1 tiene el mismo significado que anteriormente, con la condición de 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 con R1 y R2 como se definió anteriormente;

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

Ar₁ y Ar₂, sin son idénticos, representan:

Un radical quinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo N(Ra)(Rb) en el cual RA y Rb, que son idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical alquilo C1-C4, un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene 1 a 4 átomos decarbono, o

Un radical quinolinilo que posee un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria o

Un radical benzamidinilo o

Un radical piridinilo unido en la posición 4 o fusionado con un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C4; y

Ar₁ y Ar₂, cuando son diferentes:

Ambos representan uno de los radicales descritos anteriormente para Ar₁ y Ar₂, o

Ar₁ representa uno de los anteriores radicales y Ar₂ representa

Un anillo fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno seleccionado de yodo, bromo, o flúor, grupo alcoxi C1-C4, grupo ciano, grupo carbonilamino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4, grupo guanilo, grupo alquil-C1-C4, grupo amino, grupo alquil amino C1-C4, grupo dialquilamino C1-C4, grupo nitro, grupo alquilenamino C1-C4 o grupo alquenilamino C2-C4 o un radical hiperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4 o un anillo heterocíclico o un anillo mono-di o tricíclico heterocíclico que comprende 0 a 2 heteroátomos por anillo dado que al menos un heteroátomo está presente en el menos un anillo que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C1-C4, alquilenos C1-C4, o grupos alquilenos C2-C4;

o cualquier sal, forma isomérica, racematos, enantiómeros, y diastereoisómeros de estos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde uno o ambos R_1 y R_2 representan un radical alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más radicales que son idénticos o diferentes, en donde estos radicales se escogen de un radical amino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales que son idénticos o diferentes, seleccionados de radicales alquilo, hidroxil alquilo, alcoxi alquilo, fenilalquilo, carboxil alquilo, hidroxicarboxialquilo, acilo, naftilo, fenilo y radicales fenilalquilo; radical trialkilamonio; radical hidroxilo, radical alcoxi, radical tioalcoxi; radical carboxilo libre, salificado, esterificado o anidado; radical pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4; radical piperidilo; radical piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo o fenilalquilo en donde el alquilo es alquilo C1-C4; radical morfolinilo; radical piridilo; y radical naftilo o radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de

radicales alcoxi C1-C4, halógeno o radical amino opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X en XR1 (R2) represente n, uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno y el otro de R1 y R2 es como se define en la reivindicación 1; o R1 y R2, juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen, forman un radical piperazinilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolinilo, diacetina, o radical 1, 2,3,4-tetrahidroisoquinolino, todos estos radicales se sustituyen opcionalmente con uno o más radicales.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A representa un anillo aromático como se definió anteriormente o un radical XR1 (R2) en el que X representa un nitrógeno para formar NR1R2, un radical alquilo C1-C6 lineal o ramificado para formar ALKR1R2, un oxígeno para formar OR1, o un azufre para formar SR1, en donde R1 y R2, que son idénticos o diferentes, se escogen de:

hidrógeno;

alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de amino, alquilamino, dialquilamino, dialcoxialquilamino, dihidroxialquilamino, hidroxicarboxialquilamino, trialquilamonio, naftilamonio, fenilamonio, acilamino, (alquil)(fenilalquil)amino, (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, hidroxilo, alcoxi C1-C4, tioalcoxi C1-C4, trifluometilo, carboxilo libre, salificado, esterificado o anidado, pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4, piperidilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo, o fenilalquilo con alquilo como C1-C4, morfolinilo, piridilo, naftilo, o fenilo

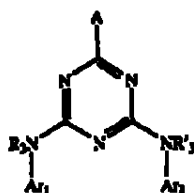
opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de los radicales alcoxi C1-C4, halógeno, amino, alquilamino y dialquilamino; un anillo aromático como se define en la reivindicación 7; un radical quinuclidina; un radical pirrolidinilo que es en si mismo opcionalmente sustituido con un alquilo o radical fenilalquilo con alquilo como C1-C4; un radical piperazinilo que es en si mismo opcionalmente sustituido con un alquilo, ciclo alquilo, o radical fenilalquilo; un radical morfolinilo; un radical piridilo o un radical piperidilo que se sustituye opcionalmente con uno o más alquilos o radicales fenilalquilo con alquilo C1-C4; un radical indazolilo, un radical naftilo, un radical benzotriazol; un radical piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C1-C4; y un radical acenafteno; o R1 y R2, junto con el X al que ellos se unen, forman un radical seleccionado de los siguientes radicales: piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales que son idénticos o diferentes; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4 o alcoxi, hidroxilo, acilamino, pirrolidinilaquilo y piridilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; diazepina opcionalmente sustituida con alquilo o pirrolidilalquilo; piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi o alcoxi alquilo, hidroxilo y ciclo alquilalquilo; morfolinilo; e imidazolinilo opcionalmente sustituido con alquilo.

con la condición que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 no representan hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido, y

si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces uno no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 7, en donde X en XR1 (R2) representan, y uno de R1 y R2 representa un hidrógeno o radical alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con un amino, alquilamino, dialquilamino o radical fenilo, y el otro R1 y R2 es como se define en la reivindicación 7; o R1, R2, y el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos, forman un radical piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de alquilo, amino alquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroalcoxialquilo, alcoxi, pirrolidinilalquilo, cicloalquilo C3-C8, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, furilcarbonilo, furfurilcarbonilo, quinolilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4 o alcoxi, hidroxilo, acilamino, pirrolidinilalquilo, piridilo, 1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolinilo, diazepina, opcionalmente sustituida con alquilo o pirrolidinalquilo, piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi o alcoxi alquilo; hidroxilo; cicloalquilalquilo; morfolinilo; e imidazolinilo opcionalmente sustituido alquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 7, en donde los compuestos corresponden a la fórmula (I) adelante:



En donde:

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

NR_1R_2 , en donde R1 y R2 que son idénticos o diferentes, se escogen de un átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con un amino, alquilamino, dialquilamino (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi C1-C4, tioalcoxi C1-C4, trifluorometilo, pirrolidinilo piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, o fenilo; un anillo aromático como se define en la reivindicación 7; un radical quinuclidina; y un pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, o radical piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4; o

cuando X es n o un alquilo, R1 y R2, junto con el X al que ellos se unen forman un radical monocíclico de tres a seis miembros saturado o no saturado o radical bicíclico de ocho a diez miembros opcionalmente que contiene uno o dos heteroátomos que son idénticos o diferentes, seleccionados de n, o S,

con la condición que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 no representan hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y

si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces 1 no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido;

un grupo OR1 o SR1 en el que R1 tiene el mismo significado como se estableció anteriormente, con la condición que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido:

o un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono sustituido con R1 y R2 como se definió anteriormente.

R3 y R'3, que son idénticos o diferentes, representan independientemente o un hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4;

AR1 y AR2, cuando son idénticos, representan un radical quinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo n (RA) (RB) en el que RA y RB, que son idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical C1-C4 alquilo, o un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene uno a cuatro átomos de carbono, un radical quinolinilo que posee un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria,

un radical benzamidinilo, o

un radical pirimidilo unido en la posición 4 o fusionado con un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C4 y

AR1 y AR2 cuando son diferentes:

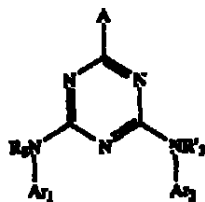
ambos representan uno de los radicales descritos anteriormente para AR1 y AR2, o

AR1 representa uno de los radicales descritos anteriormente y AR2 representa

un anillo fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno seleccionado de yodo, bromo, o flúor, grupo alcoxi C1-C4, grupo ciano, grupo carbonilamino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4, grupo guanilo, grupo alquilo-C1-C4, grupo amino, grupo alquilamino C1-C4, grupo dialquilamino C1-C4, grupo nitro, grupo

alquilenamino C1-C4 o grupo alquenoamino C2-C4 o un radical hiperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4 o un anillo heterocíclico o un anillo mono-di o tri cíclico que comprende 0 a 2 heteroátomos por anillo dado que al menos un heteroátomo está presente en al menos un anillo que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C1-C4, alquilen C1-C4, o grupos alquilen C2-C4; o cualquier sal, forma isomérica, racematos, enantiómeros, y diastereoisómeros de estos.

13. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto corresponde a la fórmula (I) adelante:



en donde:

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

NR₁R₂, en donde R₁ y R₂ que son idénticos o diferentes, se escogen de un átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con un amino, alquilamino, dialquilamino (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi C1-C4, tioalcoxi C1-C4, trifluometilo, pirrolidinilo piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, o fenilo; un anillo aromático como se define en la reivindicación 7; un radical quinuclidina;

y un pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, o radical piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4; o

R1 y R2, junto con el X al que ellos se unen forman un radical mono cíclico de tres a seis miembros saturado o no saturado o radical bi cíclico de ocho a diez miembros opcionalmente que contiene uno o dos heteroátomos que son idénticos o diferentes, seleccionados de n, o S, con la condición que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 no representan hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y

si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces 1 no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido;

un grupo OR1 o SR1 en el que R1 tiene el mismo significado como se estableció anteriormente, con la condición que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido:

o un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, sustituido con R1 y R2 como se definió anteriormente.

R3 y R'3, que son idénticos o diferentes, representan independientemente otro hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4;

AR1 y AR2, cuando son idénticos, representan un radical quinolinilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo n (RA) (RB) en el que RA y RB, que son idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un radical C1-C4 alquilo, o un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene uno a cuatro átomos de carbono, un radical quinolinilo que posee un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria,

un radical benzamidimilo, o

un radical pirimidilo unido en la posición 4 o fusionado con un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C4 y

AR1 y AR2 cuando son diferentes:

ambos representan uno de los radicales descritos anteriormente para AR1 y

AR2, o

AR1 representa uno de los radicales descritos anteriormente y AR2 representa

un anillo fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno seleccionado de yodo, bromo, o flúor, grupo alcoxi C1-C4, grupo ciano, grupo carbonilamino opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4, grupo guanilo, grupo alquil-C1-C4, grupo amino, grupo alquilamino C1-C4, grupo dialquilamino C1-C4, para cada grupo alquilo, grupo nitro, grupo alquilenamino C1-C4 o grupo alquenilamino C2-C4 o un radical piperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4 o

un anillo heterocíclico o un anillo mono-di o tri cíclico que comprende 0 a 2 heteroátomos por anillo dado que al menos un heteroátomo está presente en al menos un anillo que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos alquilo C1-C4, alquilenamino C1-C4, o grupos alquilenamino C2-C4; o cualquier sal, formas isomérica, racematos, enantiómeros, y diastereoisómeros de estos.

14. El compuesto de la reivindicación 7, en donde

A representa un radical XR1(R2) en el que X representa un átomo de nitrógeno para formar NR1R2, un oxígeno para formar OR1, o un azufre para formar SR1, para formar uno de los siguientes radicales:

NR1R2, en donde R1 y R2 que son idénticos o diferentes, se escogen de un átomo de hidrógeno; alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con un amino, alquilamino, dialquilamino (fenil)(alquil)amino,

(alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi C1-C4, pirrolidinilo, piridilo, o radical fenilo; un anillo aromático como se define en la reivindicación 7; un radical quinuclidina; un radical pirrolidinilo, o un radical piperidilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4; o

R1 y R2, junto con el X al que ellos se unen forman, un radical piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo, o radical tiomorfolinilo con la condición que si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son idénticos, entonces R1 y R2 ambos representan hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido y

si X representa un nitrógeno y R1 y R2 son diferentes, entonces 1 no representa hidrógeno y el otro un alquilo C1-C4 no sustituido;

un grupo OR1 o SR1 en el que R1 tiene el mismo significado como se estableció anteriormente, con la condición que R1 no representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido:

o cualquier sal, formas isomérica, racematos, enantiómeros, y diastereoisómeros de estos.

15. El compuesto de la reivindicación 7, en donde: A representa un radical NR1(R2) y uno de R1 y R2 representa hidrógeno, y el otro R1 y R2 es como se definió en la reivindicación 7, o R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen, forman un radical piperazinilo, piperidilo o morfolinilo.

16. El compuesto de la reivindicación 7 en donde Ar₁ y Ar₂ representan un grupo escogido de: 4-amino-, 4-metilamino-, 4-dimetilamino-quinolilo o -quinolinio en el que el anillo quinolinio se sustituye opcionalmente con un grupo metilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados de yodo, bromo o flúor.

17. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A representa: un radical amino sustituido con un radical seleccionado de los siguientes grupos: 4-amino, 4-metilamino, o 4-dimetilamino-quinolilo o quinolinio en el que el anillo quinolinio se sustituye opcionalmente con un metilo, piridilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, piperazinilo o alquil piperazinilo; alquilo C1-C4 sustituido con un amino, alquilamino o dialquilamino; (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, alcoxi C2-C4, con un radical pirrolidinilo o un radical fenilo; en el que radicales de los grupos alquilo poseen uno a cuatro átomos de carbono; un radical pirrolidinilo; un radical piperidilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4; o un radical quinuclidina o un radical pirrolidinilo, un radical morfolino o un radical piperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4 o un radical o -fenilo o -piridilo o -alquilo sustituido con un amino, alquilamino o radical de alquilamino.
18. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Ar_1 y Ar_2 son idénticos, y AR_1 y AR_2 representan un grupo seleccionado de 4-amino, 4-metilamino, o 4-dimetilamino-quinolilo o quinolinio en el que el anillo quinolinio se sustituye opcionalmente con un metilo.
19. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Ar_1 y Ar_2 son diferentes,
y
- AR_1 representa
- un radical quinolinilo sustituido con al menos un grupo $N(RA)(RB)$ en el que RA y RB , que son idénticos o diferentes, representan hidrógeno, un

radical C1-C4 alquilo, o un grupo alcoxi o alquilo de cadena corta que contiene uno a cuatro átomos de carbono, un radical quinolinilo que posee un átomo de nitrógeno en forma cuaternaria,

un radical benzamidimilo, excepto si A representa dietilamina, hidrógeno, o un grupo amina, entonces AR1 no es benzamidina, o

un radical pirimidilo unido en la posición 4 o fusionado con un grupo arilo o heteroarilo ; y

AR2 representa:

un anillo como se definió anteriormente, o

un anillo fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno seleccionado de yodo, bromo, o flúor, metoxi, ciano, carbonil amino, guanilo, metilito, amino, metilamino , dimetilamino, morfolino, alquileoamino C1-C4 o grupo alquenoamino C2-C4 o

una quinolina, bencimidazol, indol, benzotiofeno, benzofuran, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina o anillo de quinoxalina opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4, alquileo C1-C4, o grupos alquileo C2-C4.

20. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A representa un radical amino sustituido por un radical amino seleccionado entre: radicales 4-amino, 4-metilamino, o 4-dimetilamino-quinolilo o quinolinio en el que el anillo quinolinio se sustituye opcionalmente con un grupo metilo radical alquilo C1-C4 sustituido con un amino, alquilamino o dialquilamino; (fenil)(alquil)amino, (alquilfenil)(alquil)amino, pirrolidinilo o un radical piridilo; o el radical quinuclidina.

21. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A representa un radical amino sustituido con un radical piridilo; un radical fenilo opcionalmente sustituido con un radical piperazinilo o alquilpiperazinilo; un radical piperidilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4; o radical piperazinilo opcionalmente sustituido con un radical alquilo C1-C4.

22. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A representa, O-fenilo, O-piridilo, o O-alquilo sustituido con un amino, alquilamino o radical dialquilamino.

23. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A representa un anillo radical O(o S)-aromático o un radical O(o S)-alquilo con un alquilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(3-

dimetilaminopropil)amino-[1,3,5]triazina,

2,4,6-tris(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(quinuclidin-3-il)amino-[1,3,5]-triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(1-metilpiperazin-4-il)-
[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)metilamino-
[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-fenoxi-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(3-dimetilaminopropil)oxi-
[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)oxi-[1,3,5]triazina, o

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(fenilmetil)oxi-[1,3,5]triazina.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(3-
dimetilaminopropil)amino-[1,3,5]triazina,

2,4,6-tris(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(4-dimetilamino-2-metilquinolin-
6-il)amino-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(1-metilpiperazin-4-il)-
[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(piridin-4-il)oxi-
[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-amino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-fenil-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[1-(2-
dipropilaminoetil)piperazin-4-il]-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[[1-2-(2-
hidroxietil)oxietil]piperazin-4-il]-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[2(S)-(pirrolidin-1-il)metilpirrolidin-1-il]-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(1-metilhomopiperazin-4-il)-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[1-(3-dimetilaminopropil)piperazin-4-il]-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-metilamino]-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[1-[3-(pirrolidin-1-il)propilhomopiperazin-4-il]-[1,3,5]triazina, o
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[1-(pírdin-4-il)piperazin-4-il]-[1,3,5]triazina.

26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(1-metilpiperazin-4-il)-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(quinolin-2-il)tio[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-(1-metilhomopiperazin-4-il)-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[1-(3-dimetilaminopropil)piperazin-4-il]-[1,3,5]triazina,
 2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-metilamin]-[1,3,5]triazina,

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-{1-[3-(pirrolidin-1-il)propilhomopiperazin-4-il]-[1,3,5]triazina, o

2,4-bis(4-dimetilamino-2-metilquinolin-6-il)amino-6-[1-(piridin-4-il)piperazin-4-il]-[1,3,5]triazina.

27. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

N-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)-N'-(2-cloro-fenil)-N''-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-il)-[1,3,5]triazina-2,4,6- triamina;

N-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)-N'-(2-cloro-fenil)-N''-piridin-4-il-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina;

N-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)-N'-(2-cloro-fenil)-N''-(2-dimetilamino-etil)-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina;

N-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)-N'-(2-cloro-fenil)-N''-(3-dimetilamino-propil)-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina;

N-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)-N'-(2-cloro-fenil)-N''-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina;

N*6*-[4-(2-cloro-fenilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-2-metil-quinolina-4,6-diamine;

N,N'-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)-N''-(4-cloro-fenil)-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina;

N,N'-2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(4-cloro-fenoxi)-[1,3,5]triazina; y

N,N'-2,4-bis-(4-amino-2-metil-quinolin-6-il)amino-6-(4-cloro-fenilo)tio[1,3,5]triazina.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

606

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 4.187
FECHA : ENERO 15 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RUC: 02-025874-0000/-0000
FEC: 2007-01-15 17:18:53 Dep. 2320 NUEVE MIL PESOS
100.2 PATENTES
EVO: 1 REGISTRO

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272334	15/01/2007	33,577,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SOM: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 12457 801 002 5