

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 août 2012 (09.08.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/104788 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/495 (2006.01) C07D 221/14 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/IB2012/050452

(22) Date de dépôt international :

31 janvier 2012 (31.01.2012)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

11 00277 31 janvier 2011 (31.01.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [—/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **FEIGE, Jean-Jacques** [FR/FR]; 20 allée de Bellevue, F-38360 Sassenage (FR). **CASTAN, Agnès** [FR/FR]; 120 rue du Verger, F-38660 Saint Vincent De Mercuze (FR). **QUELARD, Delphine** [FR/FR]; La Derais, F-35600 Bains-sur-Oust (FR). **DEMEUNYNCK, Martine** [FR/FR]; Résidence l'Orée du Parc, Route de Villeneuve, F-38140 Saint Martin d'Uriage (FR). **CONSTANT, Jean-François** [FR/FR]; Les Perrins, F-38220 Saint Jean De Vaulx (FR).

BARETTE, Caroline [FR/FR]; 20 rue Félix Esclangon, F-38000 Grenoble (FR).

(74) Mandataires : **DIAS, Sonia** et al.; Cabinet Ores, 36 rue de Saint Petersburg, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : ANTI-ANGIOGENIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME, AND USE THEREOF

(54) Titre : COMPOSES ANTI-ANGIOGENIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES COMPRENANT, ET LEUR UTILISATION

(57) Abstract : The invention relates to compounds having an anti-angiogenic and/or anti-tumoral activity, to pharmaceutical compositions comprising same, and to the use thereof for treating cancer.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés ayant une activité anti-angiogénique et/ou antitumorale, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation dans le traitement du cancer.



WO 2012/104788 A2

COMPOSES ANTI-ANGIOGENIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES COMPRENANT, ET LEUR UTILISATION

La présente invention concerne des composés ayant une activité anti-angiogénique et/ou antitumorale, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation dans le traitement du cancer.

L'angiogenèse est un processus de croissance de nouveaux capillaires sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Trois phénomènes particuliers sont notamment à la base de ce processus : la prolifération, la migration et la différenciation (la tubulogenèse) des cellules endothéliales. L'angiogenèse est activée par certains facteurs de croissances, dits facteurs angiogéniques, tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, facteur de croissance endothélial vasculaire), le FGF-1 (Fibroblast Growth Factor 1, facteur de croissance des fibroblastes 1) ou le FGF-2 (Fibroblast Growth Factor 2, facteur de croissance des fibroblastes 2).

Au stade adulte, l'angiogenèse est essentiellement restreinte aux organes endocrines (ovaire, uterus, placenta) et au processus de cicatrisation des plaies. Cependant, l'angiogenèse est également impliquée dans de nombreux cas pathologiques, tels que la rétinopathie diabétique, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, et les cancers. En effet, dans ce dernier cas il a été montré que la croissance tumorale était grandement favorisée par l'apparition au sein de ces tumeurs d'une néo-vascularisation sanguine résultant en particulier de la sécrétion par les tumeurs de facteurs angiogéniques.

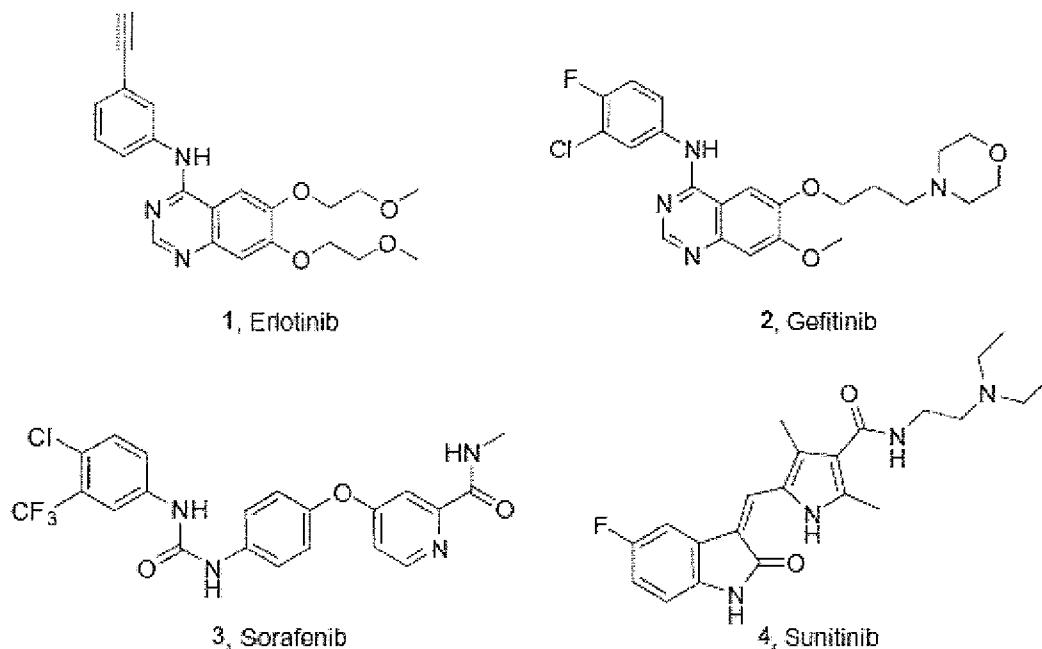
De nombreuses molécules à activité anti-angiogéniques ont été développées ces dernières années. Parmi elles, le Bevacizumab (Avastatin®), un anticorps monoclonal anti-VEGF humanisé, a été le premier médicament anti-angiogénique approuvé et est actuellement utilisé dans le traitement thérapeutique des cancers du colon métastatique, du poumon, du sein métastatique et bientôt du rein. Ce médicament, combiné à un traitement par chimiothérapie, permet d'améliorer la survie des patients porteurs de tumeurs cancéreuses agressives. Toutefois, un certain nombre de problèmes sont apparus tels que des effets secondaires indésirables (cicatrisation ralentie, hypertension artérielle, saignements) ou une absence de réponse au traitement d'une fraction imprédictible des patients traités.

D'autres molécules, bloquant le même processus d'angiogenèse tumorale, mais visant d'autres cibles moléculaires ont été développées.

Ainsi, de petites molécules capables d'inhiber le site de liaison de l'ATP des tyrosines kinase, telles que l'erlotinib 1, le gefitinib 2, ont récemment été approuvées dans le traitement du cancer du poumon. Toutefois, ces molécules posent des problèmes de

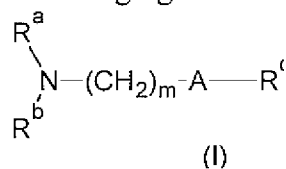
résistance. Par ailleurs, des molécules capables d'inhiber plusieurs récepteurs de tyrosine kinase, le sorafenib **3** et le sunitinib **4**, ont également été approuvées comme médicament pour le traitement du cancer du rein. Toutefois, ces inhibiteurs multiples sont davantage susceptibles d'induire des effets secondaires. En outre, le sorafenib et le sunitinib ont été

5 rapportés comme étant cardiotoxiques.



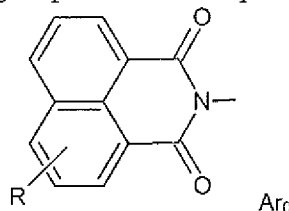
La présente invention a pour objet de fournir de nouveaux composés possédant une activité anti-angiogénique et/ou antitumorale pour le traitement et/ou la prévention de maladies liées à l'angiogenèse.

10 Ainsi, selon un premier aspect, l'invention concerne des composés de formule (I) pour leur utilisation pour inhiber l'angiogenèse :



dans laquelle :

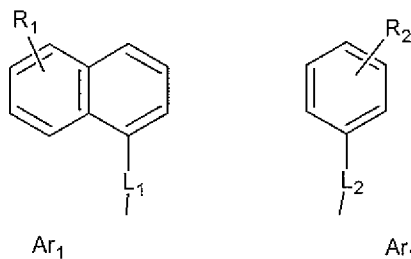
NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0 :



15

R , à chaque occurrence, représente indépendamment un groupement choisi parmi H , Cl , Br , I , F , NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, N_3 , OR_{12} ;

Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1 ou Ar_2



L_1 , L_2 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-$;

5 R_1 , R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi H, Cl, Br, alkyle en C_1-C_6 , NO_2 , NR_3R_4 , OR_{13} ;

R_3 , R_4 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C_1-C_6 ;

10 A représente un groupement choisi parmi une liaison, un groupe $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$, ou un groupe Het $-(\text{CH}_2)_n-$, le groupe Het désignant un groupement hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

R^c représente un groupement choisi parmi OR_5 , ou NR_6R_7 ;

R_5 représente un groupement choisi parmi H, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$, alkyle en C_1-C_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$;

15 R_6 , R_7 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, SO_2R_9 , étant entendu que lorsque Ar est Ar_1 , R_7 ne peut représenter H,

ou bien

R_6 , R_7 forment ensemble un groupe Ar_0 ;

20 R_8 représente un groupement choisi parmi H ou C_1-C_6 alkyle ;

R_9 représente un groupement choisi parmi aryle en C_6-C_{10} éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_1 ;

R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , ou aryle en C_6-C_{10} , étant entendu que lorsque NR^aR^b représente un groupe Ar_0 , R_{10} n'est pas un groupe alkyle en C_1-C_6

25 ou bien

R_{10} et R_{11} forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

30 R_{12} , R_{13} , R_{14} identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , aryle en C_6-C_{10} ;

m est un entier de 1 à 6 ;

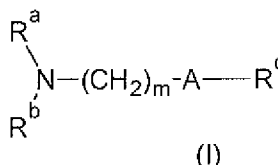
n est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

L'invention concerne en particulier des composés de formule (I) pour leur utilisation pour inhiber l'angiogenèse :

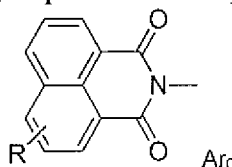
5



dans laquelle :

NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0

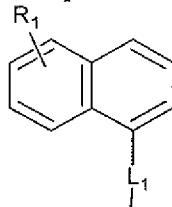
10



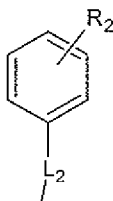
R représente un groupement choisi parmi H , Cl , Br , I , F , NO_2 , $NR_{10}R_{11}$,

N_3 , OR_{12} ;

Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1 ou Ar_2



Ar_1



Ar_2

15

L_1 , L_2 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi $-SO_2-$, $-CH_2-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $C(=O)-$, $NH(C=S)-$;

R_1 , R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi H , Cl , Br , alkyle en C_1-C_6 , NO_2 , NR_3R_4 , OR_{13} ;

20

R_3 , R_4 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C_1-C_6 ;

A représente un groupement choisi parmi une liaison ou un groupe $Het-(CH_2)_n-$, le groupe Het désignant un groupement hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

R^c représente un groupement choisi parmi OR_5 , ou NR_6R_7 ;

25

R_5 représente un groupement choisi parmi H , $-(CH_2)_p-OH$, alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)R_{14}$;

R_6 , R_7 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H , alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 ;

R_8 représente un groupement choisi parmi H ou C_1 - C_6 alkyle ;

R_9 représente un groupement choisi parmi aryle en C_6 - C_{10} éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_1 ;

5 R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1 - C_6 , ou aryle en C_6 - C_{10} , ou bien R_{10} et R_{11} forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

R_{12} , R_{13} , R_{14} identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1 - C_6 , aryle en C_6 - C_{10} ;

m est un entier de 1 à 6 ;

10 n est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

La présente invention concerne également des composés de formule (I) pour leur utilisation dans le traitement et/ou la prévention des maladies liées à l'angiogenèse, telles que les cancers, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la

15 rétinopathie diabétique, le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde.

On désigne par « angiogenèse » le phénomène de formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Ce phénomène permet notamment la croissance tumorale. L'angiogenèse se trouve sous la dépendance de facteurs angiogéniques tels que les facteurs VEGF et FGF-2 par exemple.

20

L'activité anti-angiogénique de composés chimiques peut être mise en évidence *in vitro* en démontrant par exemple l'inhibition à la fois de la prolifération, de la migration et de la tubulogenèse, de cellules endothéliales par les composés de l'invention. La mesure de l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales peut être réalisée en cultivant des cellules endothéliales en présence des composés dont on souhaite évaluer l'activité.

25

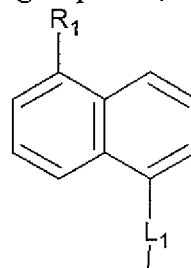
La mesure de l'inhibition de la migration des cellules endothéliales peut être réalisée en effectuant une « blessure » sur une monocouche de cellules endothéliales et en incubant ensuite les cellules en présence des composés à tester. On mesure alors le taux de fermeture de la blessure. La mesure de l'inhibition de la tubulogenèse des cellules endothéliales peut être réalisée en mesurant la longueur des bourgeons formés par des cellules endothéliales cultivées sur gel en présence du composé à tester.

30

On désigne par activité anti-tumorale, une activité permettant d'inhiber la croissance tumorale et/ou d'induire la régression voire la disparition de tumeurs. Cette activité peut être par exemple mise en évidence *in vivo* en mesurant la masse de tumeurs, dont on a induit le développement chez la souris par injection de cellules tumorales, en présence et en absence d'administration des composés de l'invention.

35

Parmi les composés de formule (I), un sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels Ar est un groupe Ar₁, notamment un groupe Ar_{1a} :

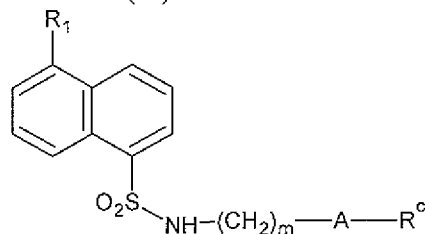
Ar_{1a}

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels L₁ est un groupe -SO₂-.

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels R₁ est NR₃R₄, de préférence N(CH₃)₂.

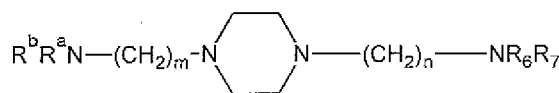
Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels R₇ représente indépendamment un groupement choisi parmi alkyle en C₁-C₆, C(=O)OR₈, SO₂R₉.

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés de formule (Ia) :



(Ia)

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés de formule (Ib) :



(Ib)

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels NR^aR^b représente un groupe Ar₀.

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels NR^aR^b représente un groupe Ar₀, et A est un groupe NH-(CH₂)_n-, en particulier NH-(CH₂)₃-.

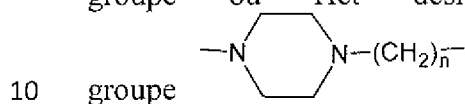
Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels NR^aR^b représente un groupe Ar₀, et R^c est un

groupe NR_6R_7 , R_6 et R_7 ne formant pas un groupe Ar_0 . De préférence, NR_6R_7 représente un groupe $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels R est choisi parmi NO_2 et $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5 Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels $m=3$.

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels A est un groupe $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n-$, notamment un groupe où Het désigne une amine cyclique, en particulier un



Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels $n=3$.

Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels R^c est NR_6R_7 .

15 Parmi les composés de formule (I), un autre sous-groupe de l'invention est constitué des composés pour lesquels NR_6R_7 est $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_8$, notamment $\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Parmi les composés de formule (I), les composés suivants peuvent être cités (nomenclature IUPAC générée par le logiciel AutoNom) : tert-butyl 3-(4-(3-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 223)

- tert-butyl 3-(4-(3-(naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 235)

25 - tert-butyl 3-(4-(3-phénylamidopropyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 237)

- tert-butyl 3-(4-(3-(4-méthylphénylsulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 236)

- 4-nitrobenzyl N-[3-(4-{3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl] carbamate (cob 238)

30 - 5-(diméthylamino)-N-[3-(diméthylamino)propyl]naphthalène-1-sulfonamide (cob 221)

- 5-(diméthylamino)-N-[3-hydroxypropyl]naphthalène-1-sulfonamide (cob 220)

35 - 2-(2-{4-[5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonyl]pipérazin-1-yl}éthoxy)éthan-1-ol (cob 224)

- 2-{2-[5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido]éthoxy}éthan-1-ol (cob 225)

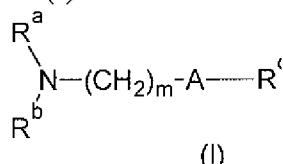
- N-{3-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide (cob 227)
 - Chlorhydrate de N-(3-aminopropyl)-1,8-naphtalimide (cob 226)
 - Chlorhydrate de N-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide (cob 228)
 - 1,3-bis(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)- propane (05-06-L-F11)
 - 1,4-bis[(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl]pipérazine (Cob 222)
 - 6-(N,N-diméthylamino)-2-[3-((3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob275)
 - Bis-[3-(1,3-dioxo-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-2-yl)propyl]amine (Cob278)
 - 5-Nitro-2-[3-(4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)piperazin-1-yl)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob280)
 - 5-Nitro-2-[3-((3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob281)
- Parmi ceux-ci, les composés suivants sont particulièrement préférés :
- *tert*-butyl 3-(4-(3-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 223)
 - N-{3-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide (cob 227)
 - 1,3-bis [5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido]diaminopropane (05-06-L-F11)
 - N-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)-N'-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,3-diamino-propane (05-102-L-B09)
 - 6-(N,N-diméthylamino)-2-[3-((3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob275)
 - Bis-[3-(1,3-dioxo-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-2-yl)propyl]amine (Cob278)
 - 5-Nitro-2-[3-(4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)piperazin-1-yl)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob280)
 - 5-Nitro-2-[3-((3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob281)

Selon un mode de réalisation, les composés de formule (I) sont administrés en mono- ou en co-thérapie, avec un ou plusieurs autres principes actifs connus

pour traiter la maladie liée à l'angiogenèse souhaitée. Ainsi, les thérapies anti-cancer telles que la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou la chimiothérapie peuvent être combinées avec les composés selon l'invention. A titre d'exemple, les composés selon l'invention peuvent être co-administrés avec un ou plusieurs autres agents anticancéreux connus, comme le taxol, le paclitaxel et autres.

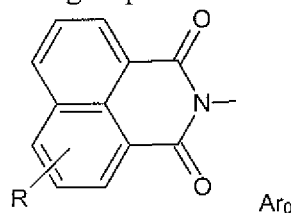
Selon un autre aspect, l'invention a pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation, les compositions pharmaceutiques comprennent un composé de formule (I) :



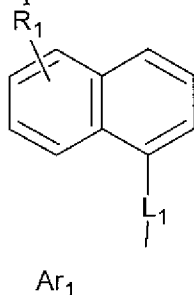
dans laquelle :

NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0



R , à chaque occurrence, représente indépendamment un groupement choisi parmi H , Cl , Br , I , F , NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, N_3 , OR_{12} ;

Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1



L_1 représente un groupement choisi parmi $-SO_2-$, $-CH_2-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $C(=O)-$, $-NH-C(=S)-$;

R_1 est choisi parmi H , Cl , Br , alkyle en C_1-C_6 , NO_2 , NR_3R_4 , OR_{13} ;

R_3 , R_4 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C_1-C_6 ;

A représente un groupement choisi parmi une liaison, un groupe $NH-(CH_2)_n-$, ou un groupe $Het-(CH_2)_n-$, le groupe Het désignant un groupement hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

R^c représente un groupement choisi parmi OR_5 , ou NR_6R_7 ;

R_5 représente un groupement choisi parmi H, $-(CH_2)_p-OH$, alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)R_{14}$;

R_6 représente un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 ;

5 R_7 représente un groupement choisi parmi alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 ;

R_8 représente un groupement choisi parmi H ou C_1-C_6 alkyle ;

R_9 représente un groupement choisi parmi aryle en C_6-C_{10} éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_1 ;

10 R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , ou aryle en C_6-C_{10} , étant entendu que lorsque NR^aR^b représente un groupe Ar_0 , R_{10} n'est pas un groupe alkyle en C_1-C_6

ou bien

15 R_{10} et R_{11} forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

R_{12} , R_{13} , R_{14} identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , aryle en C_6-C_{10} ;

m est un entier de 1 à 6 ;

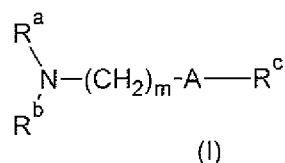
n est un entier de 1 à 6 ;

20 p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Selon un autre aspect, l'invention a pour objet une méthode pour inhiber l'angiogenèse, notamment une méthode de prévention et/ou de traitement des maladies liées à l'angiogenèse, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) à un patient qui en a besoin.

25 Selon un autre aspect, l'invention a pour objet les composés de formule (I) :



Dans laquelle

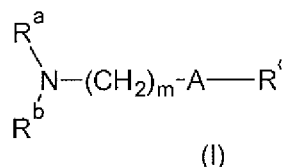
30 R^a , R^b , R^c , A et m étant tels que définis ci-dessus,

A l'exclusion des composés :

- N-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonyl)-N'-(tert-butoxycarbonyl)-1,3-diamino-propane (05-102-L-B09)

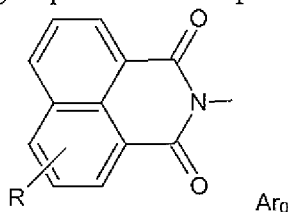
35 - N-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)-1,3-propylamine (05-06-L-D03)

- 6-(5-chloro-naphthalène-1-sulfonamido)hexylamine (W7)
 - 1,4-bis[(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl]pipérazine (Cob 222)
 - 5-(diméthylamino)-N-[3-(diméthylamino)propyl]naphthalène-1-sulfonamide (cob 221)
 - 5-(diméthylamino)-N-[3-hydroxypropyl]naphthalène-1-sulfonamide (cob 220)
 - 1,3-bis(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)-propane (05-06-L-F11)
 - Dansylcadavérine
- L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I) suivante :



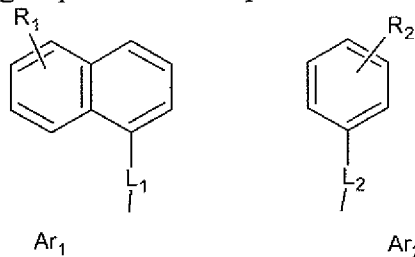
dans laquelle :

NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0



R , à chaque occurrence, représente indépendamment un groupement choisi parmi H, Cl, Br, I, F, NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, N_3 , OR_{12} ;

Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1 ou Ar_2



L_1 , L_2 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi $-SO_2-$, $-CH_2-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $C(=O)-$, $-NH-C(=S)-$;

R_1 , R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi H, Br, alkyle en C_1-C_6 , NO_2 , NR_3R_4 , OR_{13} ;

R_3 , R_4 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C_1-C_6 ;

A représente un groupement choisi parmi un groupe $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$ -, ou un groupe Het $-(\text{CH}_2)_n$ -, le groupe Het désignant un groupement hétérocyclyle de 5 à 7 chaînons ;

R^c représente un groupement choisi parmi OR_5 , ou NR_6R_7 ;

5 R_5 représente un groupement choisi parmi H, $-(\text{CH}_2)_p$ -OH, alkyle en C_1 - C_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14}$;

R_6 représente un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1 - C_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, SO_2R_9 ;

10 R_7 représente un groupement choisi parmi alkyle en C_1 - C_6 , $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, SO_2R_9 ;

R_8 représente un groupement choisi parmi H ou C_1 - C_6 alkyle étant entendu que lorsque NR^aR^b est Ar_0 , R_8 est H ;

R_9 représente un groupement choisi parmi aryle en C_6 - C_{10} éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_1 ;

15 R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1 - C_6 , ou aryle en C_6 - C_{10} , étant entendu que lorsque NR^aR^b représente un groupe Ar_0 , R_{10} n'est pas un groupe alkyle en C_1 - C_6

ou bien

20 R_{10} et R_{11} forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

R_{12} , R_{13} , R_{14} identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1 - C_6 , aryle en C_6 - C_{10} ;

m est un entier de 1 à 6 ;

n est un entier de 1 à 6 ;

25 p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Parmi les composés de formule (I), les composés suivants peuvent être plus particulièrement cités :

30 - tert-butyl 3-(4-(3-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 223)

- 4-nitrobenzyl N-[3-(4-{3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl] carbamate (cob 238)

35 - tert-butyl 3-(4-(3-(naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 235)

- tert-butyl 3-(4-(3-(4-méthylphénylsulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 236)

- N-{3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide (cob 227)
- Chlorhydrate de N-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide (cob 228)
- 5 - 6-(N,N-diméthylamino)-2-[3-((3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob275)
- Bis-[3-(1,3-dioxo-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-2-yl)propyl]amine (Cob278)
- 5-Nitro-2-[3-(4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)piperazin-1-yl)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob280)
- 10 - 5-Nitro-2-[3-((3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione (Cob281)

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition, notamment à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

15 Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

20 Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme du métier, notamment celles décrites par Larock dans *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans les exemples qui suivent.

Définitions

25 Selon la présente invention, les radicaux « alkyle » représentent des radicaux hydrocarbonés saturés, en chaîne droite ou ramifiée, de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou plusieurs radicaux alkyles, 30 les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, et le 1-méthylpentyle.

35 Selon la présente description, « hétérocycloalkyle » désigne un système cyclique saturé comprenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N ou S. Comme exemple de groupe hétérocycloalkyle, on peut notamment citer les groupes pyrrolidinyles, pyrrolinyles, imidazolidinyles, imidazolinyles, pirazolidinyles, pirazolinyles, pyrazalinyles, pipéridyles, ou pipérazinyles.

« Aryle » désigne un système aromatique hydrocarboné, mono ou bicyclique de 6 à 10 atomes de carbone. Parmi les radicaux aryles, on peut notamment citer le radical phényle ou naphthyle.

Selon la présente description, « hétéroaryle » désigne un système hydrocarboné aromatique, mono ou bicyclique comprenant de 5 à 10 chaînons, notamment de 5 à 7 chaînons.

Selon la présente description, les groupes « hétérocycles » comprennent les groupes hétéroaryles et hétérocycloalkyles.

Selon la présente description, les « amines cycliques » représentent des groupes hétérocycles tels que définis ci-dessus, comprenant un atome d'azote.

L'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence aux sels d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, et les sels d'addition de base, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé.

Parmi les exemples de sels d'addition acide, on trouve les sels d'addition d'acide inorganique tels que bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, ainsi que les sels d'addition d'acide organique tels que acétate, oxalate, valérate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates et analogues. (Voir par exemple S.M. Berge et al. « Pharmaceutical Salts » J. Pharm. Sci, 66 :p.1-19 (1977)).

Les sels d'addition basique comprennent des sels dérivés de bases inorganiques telles que les hydroxydes d'ammonium et de métal alcalin ou alcalino-terreux, les carbonates, ou bicarbonates ainsi que les sels dérivés de bases organiques telles que les amines aliphatiques et aromatiques, les diamines aliphatiques et les hydroxyalkylamines. Comme exemple de bases utiles pour préparer des sels d'addition basique, on peut citer notamment l'hydroxyde d'ammonium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, l'hydroxyde de calcium, la méthylamine, la diéthylamine, l'éthylène diamine ou l'éthanolamine.

Les exemples qui suivent sont décrits à titre illustratif et non limitatif.

FIGURES

Figure 1 : Inhibition *in vitro* de la formation de bourgeons endothéliaux dans des cellules HMEC-1 sous forme de sphéroïdes par les composés COB 223 et 05-06-L-F11 en présence de sérum.

Figure 2 : Inhibition *in vitro* de la formation de bourgeons endothéliaux dans des cellules HMEC-1 sous forme de sphéroïdes par les composés COB 223 et 05-06-L-F11 en présence de FGF-2.

Figure 3 : Inhibition *in vitro* de la formation de bourgeons endothéliaux dans des cellules souches embryonnaires par les composés COB 223 et 05-06-L-F1.

Figure 4 : Inhibition *in vivo* de la croissance de tumeurs TS/A par le composé COB 223.

Figure 5 : Etude de l'effet *in vivo* de la molécule COB223 (dose-réponse) sur un modèle de tumeur LLC.

Figure 6 : Inhibition par COB-223 de la phosphorylation des MAPK induite par FGF-2 et VEGF-A.

EXEMPLES

Matériels et Méthodes

Culture cellulaire et réactifs

Les cellules HMEC-1 ont été fournies par le Centre de Contrôle et de Prévention des maladies (Center for Disease Control and Prevention) (Atlanta, GA, USA). Les cellules HMEC-1 et NIH-3T3 ont été maintenues dans le DMEM contenant 1g/l de glucose (Invitrogen, Cergy Pontoise, France) auquel ont été ajoutés 10% de sérum fœtal de veau (FCS) (Biowest, Abcys, Paris, France). Des cellules endothéliales microvasculaires de derme humain (HMVEC-d, LONZA, Bâle, Suisse) ont été maintenues dans un milieu de croissance endothéliale (EGM-2-MV, Cambrex) auquel ont été ajoutés 5% de FCS, ainsi que des additifs recommandés par le fabricant. Les cellules souches embryonnaires CJ7 (Swiatek PJ, 1993, Gene Dev) ont été cultivées sur des boîtes recouvertes de gélatine dans un milieu de Dulbecco modifié par Iscove (Invitrogen, Carlsbad, CA,) auquel ont été ajoutés 15 % de FCS, 1% d'acides aminés non essentiels, 1% d'ATAM, 150 µM de monothioglycérol et 1000 U/mL de Facteur d'Inhibition de la Leucémie (ESGRO®, Chemicon, Temecula, CA). Les cellules TS/A-luc ont été généreusement offertes par Dr Jean-Luc Coll (INSERM U823) (Sancey L, Dufort S, Josserand V, Keramidas M, Righini C, Rome C, Faure AC, Foillard S, Roux S, Boturyn D, Tillement O, Koenig A, Boutet J, Rizo P, Dumy P, Coll JL. Drug development in oncology assisted by noninvasive optical imaging. *Int J Pharm.* 379: 309-16. (2009)).

Préparation de lignées cellulaires fluorescentes

Les cellules HMEC-1 ou NIH-3T3 ont été infectées par un rétrovirus déficient codant pour la protéine eGFP (*Enhanced Green Fluorescent Protein*). Une construction contenant eGFP, sous contrôle du promoteur du cytomégalo virus humain herpétique (hCMV) a été sous-cloné dans le vecteur pLNCX. Cette construction a été introduite dans les cellules PT67 par transfection avec Effectène (Qiagen, Hilden, Allemagne). Le surnageant des cellules PT67 a été filtré pour récupérer les particules

virales, afin d'infecter les cellules HMEC-1 et 3T3. Les clones exprimant eGFP ont été choisis par sélection à la néomycine. Les clones résistants ont été isolés par dilution limite et amplifiés dans des lignées cellulaires indépendantes. Ces lignées cellulaires exprimant de façon stable la protéine eGFP ont été nommées HMEC-1-GFP et 3T3-GFP.

5

Test de la "blessure"

Des monocouches de cellules confluentes ont été blessées avec la pointe d'une pipette plastique, lavées délicatement avec un tampon phosphate (PBS) et traitées avec des milieux finaux contenant des composés de formule (I). Les cellules ont été placées à 37°C dans l'incubateur et photographiées aux temps indiqués. La quantification de la fermeture de la blessure dans la monocouche a été réalisée en utilisant le programme Image J (NIH). Les résultats sont exprimés en pourcentage de blessure fermée à T24 comparée à la blessure initiale à T0.

15

Différenciation des cellules souches embryonnaires (ESC) dans le lignage endothélial

Les cellules CJ7 (1000 cellules/puits ; plaques de culture non traitées 12-puits) ont été soumises à une différenciation dans des gels de collagène dans un milieu Iscove contenant du Glutamax (Milieu Dulbecco modifié par Iscove) auquel ont été ajoutés 1,2 mg/mL de collagène I (BD Biosciences, Bedford, MA), 15% de sérum fœtal de veau (Invitrogen), 450 µM monothioglycérol (Sigma-Aldrich), 10 µg/mL d'insuline (Roche Diagnostics, Bâle, Suisse), 50 U/mL de pénicilline et 50 µg/mL streptomycine (Invitrogen), tel que précédemment décrit. Un mélange de facteurs de croissance a également été ajouté contenant 50 ng/mL de VEGF-A humain (AbCys), 100 ng/mL de bFGF humain (Dr. A. Baird, Whittier Institute, La Jolla, CA) (Vittet D, Prandini MH, Berthier R, Schweitzer A, Martin-Sisteron H, Uzan G, Dejana E. Embryonic stem cells differentiate in vitro to endothelial cells through successive maturation steps. Blood 88:3424-31 (1996).). Au jour 6, les composés de formule (I) (solutions dans le DMSO) ont été ajoutés aux concentrations indiquées avec un nouvel ajout de 50 ng/mL de VEGF-A humain et 100 ng/mL de FGF-2 humain. La différenciation a été réalisée pendant 11 jours.

30

Immunocytochimie de corps embryonnaires

Les gels de collagène contenant des corps embryonnaires (EB) ont été deshydratés en utilisant des lingettes Kimwipes® Lite (Kimberly Clark, Nanterre, France) et une membrane en nylon, puis fixés par du paraformaldéhyde pendant 15 min à température ambiante. Les corps embryonnaires ont été incubés 1 h avec un anticorps monoclonal de rat dirigé contre la molécule d'adhésion des cellules endothéliales ou plaquettes de souris (PECAM)/CD31 (clone MEC-13.3, un don de Dr A. Vecchi, Milan,

35

Italie) tel que précédemment décrit (Vittet et al. PNAS, 1997), puis incubés avec un anticorps d'âne anti-rat marqué avec une cyanine-3 (Jackson Immunoresearch Laboratories, West Grove, PA). Les corps embryonnaires ont ensuite été examinés avec un microscope de fluorescence. Pour quantifier les bourgeons endothéliaux, les images ont été prises avec un appareil photographique et la longueur totale des bourgeons endothéliaux a été réalisée par analyse morphométrique en utilisant le logiciel Metamorph (Molecular Devices, Downington, PA).

Invasion de sphéroïdes HMEC-GFP dans la matrice collagène

Les cellules HMEC-GFP ont été développées sous forme de sphéroïdes dans un milieu Dulbecco modifié par Iscove contenant 0,2% de méthylcellulose dans des plaques 96 puits à fond rond. Deux jours après, les sphéroïdes ont été recueillis et l'invasion a été permise dans un milieu Dulbecco modifié par Iscove (IMDM), auquel ont été ajoutés 1,2 mg de collagène de type I, 50 U/mL de pénicilline, 50 µg/mL de streptomycine. Les composés de formule (I) (en solution dans le DMSO) ou bFGF (en présence de la même quantité de DMSO) ont été ajoutés dans la préparation avant la gélification du collagène.

Analyse du cycle cellulaire

Les cellules HMVECd ont été privées de sérum pendant 48h, et ont ensuite été traitées avec des composés de formule (I) dans le milieu final (FCS 10%). Après 24 h, les cellules ont été trypsinisées et rassemblées avec les milieux conditionnés. Les noyaux ont ensuite été colorés avec l'iodure de propidium en utilisant le kit « Cycle Test Plus DNA » selon les instructions du fabricant (Becton Dickinson). Les extraits cellulaires ont été analysés en utilisant le cytomètre de flux FACScalibur (Becton Dickinson).

Modèle de tumeur-TSA de souris

Ce modèle a été choisi du fait de sa croissance rapide et de sa dépendance à l'angiogenèse dans des souris *nude* standards. Ce modèle a été utilisé pour étudier les effets *in vivo* du composé COB 223. Les cellules TSA/Luc (2×10^6 cellules dans 100 µL de Matrigel 50% dans le DMEM) ont été injectées en sous-cutanée dans le flanc droit de souris nu/nu. Sept jours après inoculation de la tumeur, les souris ont subi une injection intrapéritonéale (i.p.) soit du véhicule à base de solvant (4 % DMSO) ou de 0,5 mg de COB 223 et des injections similaires ont été réalisées toutes les 48 heures. La taille de la tumeur a été mesurée avec un pied à coulisse et le volume a été calculé en appliquant la formule $[L \times l^2 \times 0,5]$, dans laquelle L et l représentent la longueur et la largeur respectivement. Toutes les souris ont été euthanasiées 18 jours après inoculation de

la tumeur. Au jour 15, les tumeurs ont été visualisées sous forme d'image dans un appareil d'imagerie par bioluminescence IVIS Lumina (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA, USA). Les souris ont été visualisées 15 minutes après injection ip de la luciférine.

5 Synthèse chimique des composés de formule (I)

Protocole général

Des quantités stoechiométriques (0,65 mmol) de chlorure d'acyle et d'alkylamine (RNH₂) sont mélangées dans le dichlorométhane (3 mL) et la solution obtenue est agitée 15h à température ambiante. Une solution aqueuse (1M) de carbonate de sodium (3 mL) est ajoutée et le mélange obtenu est agité vigoureusement pendant 1 heure.
10 On laisse ensuite décanter le mélange jusqu'à séparation nette de deux phases.

La phase organique est séparée, lavée plusieurs fois avec de l'eau, puis avec une solution de Brine. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. La plupart des composés de formule (I) obtenus sont
15 isolés sous forme d'huiles.

La pureté des composés a ensuite été vérifiée par HPLC (Chromatographie Liquide à Haute Performance), et les structures chimiques confirmées par analyse RMN.

Les chlorures d'acyle mis en œuvre selon ce protocole général sont des
20 chlorures d'acide carboxyliques (chlorure de benzoyle), les chlorures d'acide sulfonique (les chlorures de tosyl, d'acide naphthalène sulfonique, et de dansyle et des chloroformates (chlorure de para-nitrobenzyloxycarbonyl).

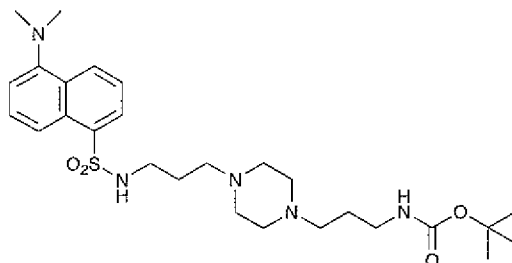
Les alkylamines mises en oeuvre comme produit de départ peuvent contenir différents groupes fonctionnels (alcool, éther, amine, carbamate).

25 Les composés monodansylcadaverine, 1,2-éthylènediamine, 1,3-diaminopropane, 1,4-diaminobutane ont été fournis par Sigma-Aldrich (St Louis).

Résultats

30 Exemple 1 : tert-butyl 3-(4-(3-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 223)

Le composé Cob 223 a été préparé selon le protocole général ci-dessus, à partir du chlorure de dansyle et du 3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine. Celle-ci a été préparée selon Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783.



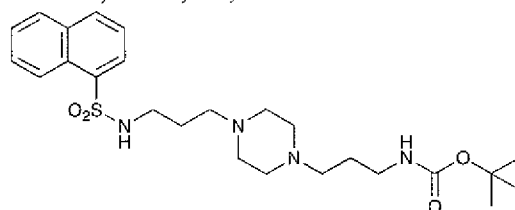
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,51 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 5,35 (large s, NH), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,3-2,5 (large m, 8H), 1,57-1,66 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

5

Exemple 2 : tert-butyl 3-(4-(3-(naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 235)

Le composé Cob 235 a été préparé selon le protocole général ci-dessus à partir de chlorure d'acide naphthalène sulfonique et de 3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine. Celle-ci a été préparée selon Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783.

10



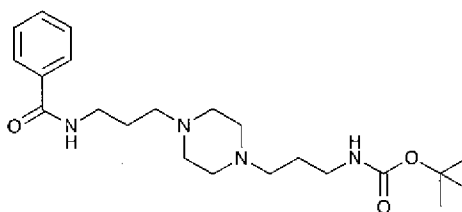
RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,59-8,62 (m, 1H), 8,15-8,17 (m, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 5,37 (broad s, 1H), 5,21 (large s), 3,11-3,13, (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,21-2,39 (large m, 8H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,48 (s, 9H)

15

Exemple 3 : tert-butyl 3-(4-(3-phénylamidopropyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 237)

Le composé Cob 237 a été préparé selon le protocole général à partir de chlorure de benzoyle et de 3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine. Celle-ci a été préparée selon Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783.

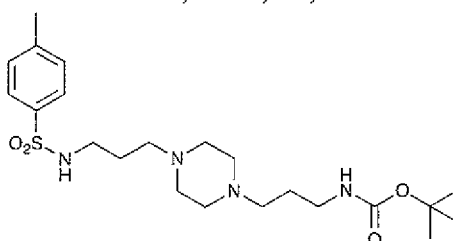
20



RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (large s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 3H), 5,36 (large s, 1H), 3,51 (quad, 2H), 3,13 (quad, 2H), 2,34-2,55 (m, 8H), 1,75 (quint, 2H), 1,61 (quint, 2H), 1,41 (s, 9H)

5 Exemple 4 : tert-butyl 3-(4-(3-(4-méthylphénylsulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate (cob 236)

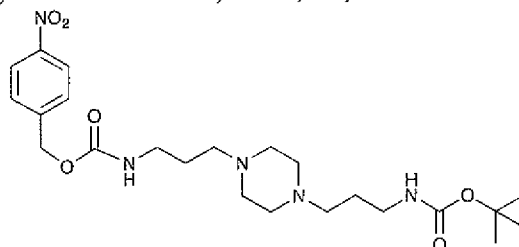
Le composé Cob 236 a été préparé selon le protocole général ci-dessus à partir de chlorure d'acide para-toluène sulfonique et de 3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine. Celle-ci a été préparée selon
10 Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783.



RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 5,4 (large s, 1H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,36-2,44 (m, 13H), 1,56-1,68 (m, 4H), 1,42 (s, 9H)

15 Exemple 5 : 4-nitrobenzyl N-[3-(4-{3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl] carbamate (cob 238)

Le composé Cob 238 a été préparé selon le protocole général ci-dessus, à partir de chloroformiate de para-nitrobenzyle et de de 3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine. Celle-ci a été préparée selon
20 Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783.

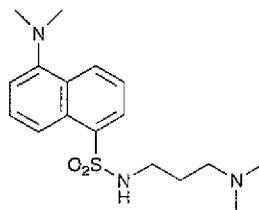


RMN ^1H (300Hz CDCl_3) : δ 8,19 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,16 (large s, NH), 5,36 (large s, NH), 5,17 (s, 2H), 3,28 (quad, 2H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 8H), 1,59-1,72 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

25

Exemple 6 : 5-(diméthylamino)-N-[3-(diméthylamino)propyl]naphthalène-1-sulfonamide (cob 221)

Le composé Cob 221 préparé selon le protocole général à partir de chlorure de dansyle et de N,N-diméthylaminopropyl amine (Aldrich).

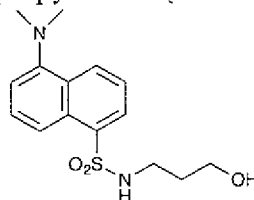


RMN ^1H (300Hz CDCl_3) : δ 8,49-8,52 (m, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,21 (t, 2H), 2,16 (t, 6H), 1,55 (quint, 2H)

5

Exemple 7 : 5-(diméthylamino)-N-[3-hydroxypropyl]naphthalène-1-sulfonamide (cob 220)

Le composé Cob 220 a été préparé selon le protocole général, à partir de chlorure de dansyle et de 3-hydroxypropylamine (Aldrich).



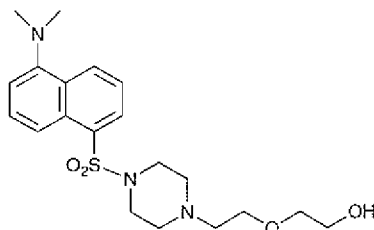
10

RMN ^1H (300Hz CDCl_3) : δ 8,56 (d, 1H), 8,24-8,31 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,66 (large m, 2H), 3,06 (quad, 2H), 2,80 (s, 6H), 1,64 (quint, 2H)

15

Exemple 8 : 2-(2-{4-[5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonyl]pipérazin-1-yl}éthoxy)éthan-1-ol (cob 224)

Le composé Cob 224 a été préparé selon le protocole général à partir de chlorure de dansyle et de 1-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]pipérazine (Aldrich).



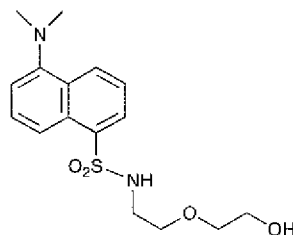
20

RMN ^1H (300Hz CDCl_3) : δ 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,16, (d, 1H), 3,49-3,62 (m, 6H), 3,22-3,25 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,53-2,57 (m, 6H)

25

Exemple 9 : 2-{2-[5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido]éthoxy}éthan-1-ol (cob 225)

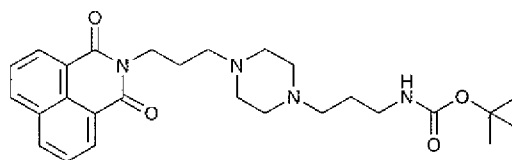
Le composé Cob 225 a été préparé selon le protocole général à partir de chlorure de dansyle et de 2-(2-Aminoethoxy)ethanol (Aldrich).



5 RMN ^1H (300Hz CDCl_3) : δ 8,57 (d, 1H), 8,25-8,32 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 5,25 (m, 1H, NH), 3,57 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,13, (m, 2H), 2,91 (s, 6H).

10 Exemple 10 : *N*-{3-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide (cob 227)

Le composé Cob 227 a été préparé selon le protocole général à partir d'anhydride naphthalique et de 3-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine. Celle-ci a été préparée selon Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783.

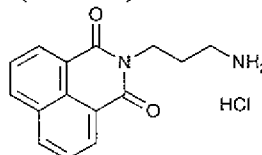


Tfus=196-198°C

15 RMN ^1H (300Hz CDCl_3) : δ 8,60-8,63 (m, 2H), 8,21-8,24 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 2H), 5,44 (s, 1H, NH), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 8H),
20 2,38-2,41 (m, 4H), 1,92-2,06 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

Exemple 11 : *N*-(3-aminopropyl)-1,8-naphtalimide hydrochloride (cob 226)

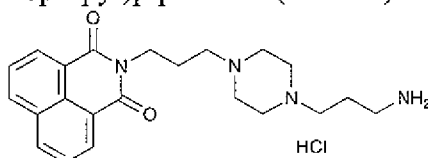
25 Le composé Cob 226 a été préparé à partir d'anhydride naphthalique et d'un large excès de diaminopropane (Aldrich).



RMN ^1H (300Hz DMSO): δ 8,49-8,52 (m,2H), 7,96 (large s), 8,46-8,49 (m,2H), 7,86-7,91 (m,2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 2,79-3,04 (m, 2H), 1,94-2,03 (quint, 2H).

Exemple 12 : Chlorhydrate de N-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide hydrochloride (cob 228)

Le composé Cob 228 a été préparé à partir d'anhydride naphthalique et d'un large excès de bis(3-aminopropyl)pipérazine (Aldrich).



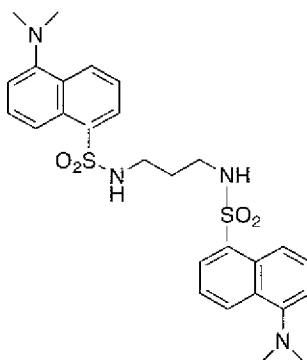
5

RMN ^1H (300Hz DMSO): δ 8,46-8,52 (m, 4H), 8,12 (broad s), 7,86-7,91 (m, 2H), 4,12-4,16 (t, 2H), 3,2-3,6 (broad m, 14H), 2,14-2,16 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 2H)

Exemple 13 : 1,3-bis [5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido] diaminopropane (05-06-L-F11)

10

Le composé 05-06-L-F11 a été préparé selon le protocole général à partir de chlorure de dansyle et de 1,3-diaminopropane (Aldrich).



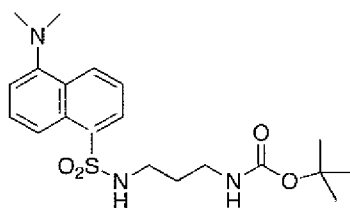
15

RMN ^1H (200Hz CDCl_3): δ 8,40-7,00 (m, 12H), 4,80 (t, 2H), 2,80 (m, 16H), 1,35 (quint, 2H).

Exemple 16 : N-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)-N'-(tert-butoxycarbonyl)-1,3-diamino-propane (05-102-L-B09)

20

Le composé 05-102-L-B09 a été préparé selon le protocole général à partir de chlorure de dansyle et de tert-butyl 3-aminopropylcarbamate (Aldrich).



RMN ¹H (200Hz CDCl₃) : δ 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,70 (br t, 1H), 4,50 (br t, 1H), 2,85 (s, 6H), 3,05 and 2,90 (2m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

5 Exemples 17a, 17b, 17c, 17d : Protocole général

Synthèse des composés pour lesquels NRaRb est Ar₀ :

Le dérivé d'anhydride 1,8-naphthalique (1 mmol) et la chaîne polyaminée mono protégée (1.25 mmol) sont dissous dans l'éthanol (8 ml) et le mélange
10 est chauffé à reflux pendant 24h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (2 ml). De l'éther diéthylique est ensuite ajouté jusqu'à formation d'un précipité qui est filtré et lavé à l'éther diéthylique.

15 Exemple 17a : 5-Nitro-2-[3-(4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)piperazin-1-yl)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione cob280

Cob 280 est préparé à partir d'anhydride 3-nitro-1,8-naphthalique (1 mmol) et de 3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-pipérazin-1-yl]propylamine (1.25 mmol) préparée selon Ryckebusch et al, Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13, 3783

20 Rdt: 93%

¹H-RMN (300Hz CDCl₃): 9.30 (d,1H), 9.12 (d,1H), 8.77 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.14 (quat, 2H), 2.2-2.6 (8H), 2.28 (t, 4H), 1.96 (quint, 2H), 1.58 (quint, 2H), 1.42 (s, CH₃).

MS : 526.3[M+H]

25

Exemple 17b : 5-Nitro-2-[3-((3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione Cob281

Cob 281 préparé à partir d'anhydride 3-nitro-1,8-naphthalique (1 mmol) et de tert-butyl 3-[(3-aminopropyl)-amino]propyl carbamate (1.25 mmol) préparé selon
30 Fixon-Owoo et al, Phytochemistry, 2003, 63, 315

Rdt: 51.5%

¹H-RMN(300Hz DMSO): 9.45 (d,1H), 8.94 (d,1H), 8.76 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.11 (t, 2H), 2.92 (quat, 2H), 2.3-2.6 (m, 4H), 1.77 (quint, 2H), 1.46 (quint, 2H), 1.35 (s, 9H).

35

MS : 457.3[M+H]

Exemple 17c : 6-(N,N-dimethylamino)-2-[3-((3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione Cob275

Cob 275 préparé à partir d'anhydride 4-diméthylamino-1,8-naphthalique (1 mmol) préparé selon Lollar et al, J. Photochem. Photobiol. A, 2005, 170, 151, et de tert-butyl 3-[(3-aminopropyl)-amino]propyl carbamate (1.25 mmol) préparé selon Fixon-Owoo et al, Phytochemistry, 2003, 63, 315.

5 Rdt: 81%

¹H-RMN (300Hz CDCl₃): 8.56 (dd,1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.45 (s, 1H, NH), 4.29 (t, 2H), 3.28 (quat, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.81 (m, 4H), 2.13 (quint, 2H), 1.85 (quint, 2H), 1.43 (s, 9H).

MS : 455.3[M+H]

10

Exemple 17d : Bis-[3-(1,3-dioxo-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-2-yl)propyl]amine cob278

Cob 278 préparé à partir d'anhydride 3-nitro-1,8-naphthalique (1.25 mmol) et de bis(aminopropyl)amine (0.57 mmol) (Aldrich).

15 Rdt: 72%

¹H-RMN (300Hz DMSO): δ 9.4 (d,2H), 8.94 (d,2H), 8.71 (d,2H), 8.61 (dd, 2H), 8.01 (m, 2H), 4.06 (t, 4H), 2.58 (t, 4H), 1.74 (quint, 4H),

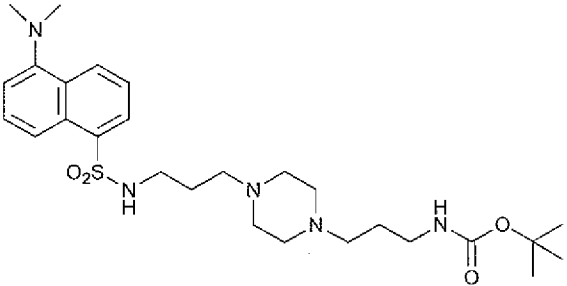
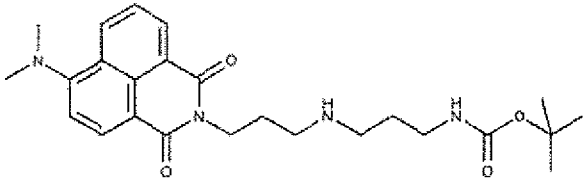
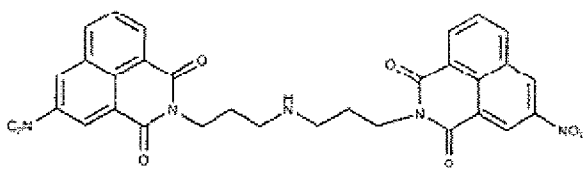
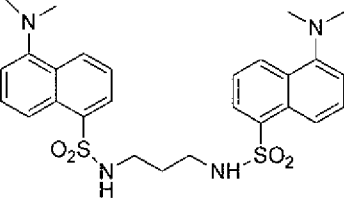
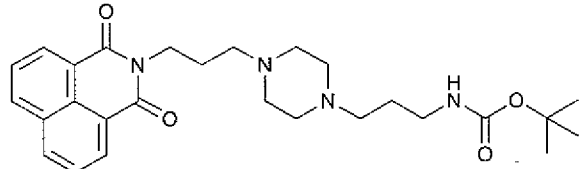
MS : 582.2[M+H], 604.2[M+Na]

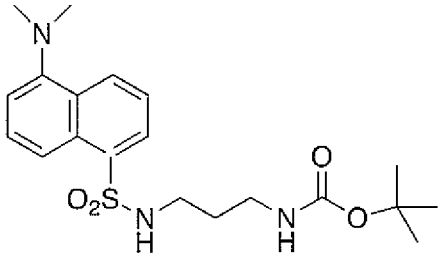
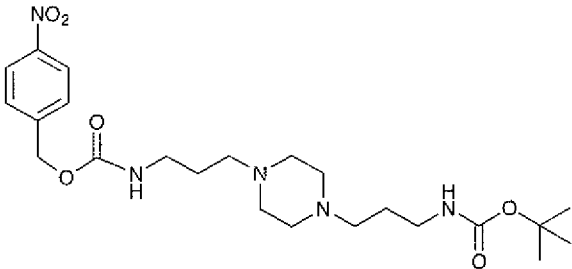
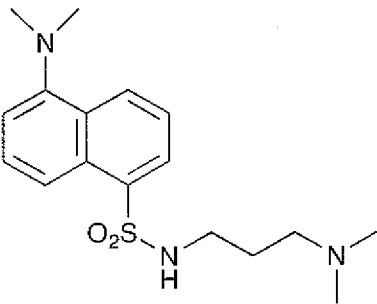
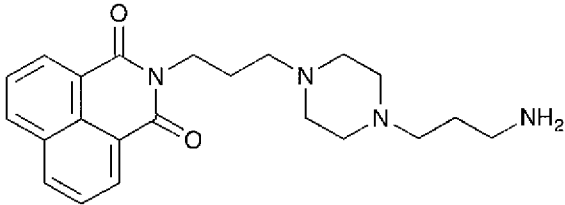
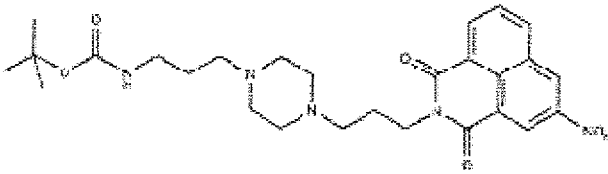
20 *Exemple 18 : Criblage de molécules anti-angiogéniques à partir d'une bibliothèque*

La bibliothèque de composés chimiques du Département de Chimie Moléculaire (CNRS UMR 5250, University Joseph Fourier Grenoble) composée de 1360 molécules a été criblée au moyen d'un test cellulaire d'angiogenèse adapté.

25 La plupart des molécules antiangiogéniques ont la capacité d'inhiber la fermeture spontanée d'une blessure réalisée en griffant une monocouche de cellules endothéliales avec la pointe d'une pipette. Afin d'adapter ce test de « fermeture de blessure » à la contrainte d'un criblage à grande échelle, une lignée fluorescente de cellules endothéliales microvasculaires a été générée par infection d'un rétrovirus déficient codant
30 eGFP (*enhanced Green Fluorescent Protein*) dans la lignée cellulaire HMEC-1 immortalisée. Afin de sélectionner les molécules qui affecteront sélectivement la migration cellulaire endothéliale et d'exclure les molécules qui interfèrent avec les mécanismes généraux de la migration cellulaire dans tout type de cellule, une lignée cellulaire de fibroblastes fluorescents a également été générée en réalisant une transduction rétrovirale
35 du gène eGFP dans les fibroblastes 3T3 de souris. Toutes les molécules ont ensuite été testées en triple sur des cellules à une concentration de 25 µM dans des plaques 96 puits. Les molécules inhibant la fermeture de la blessure ont ensuite été testées à nouveau dans des conditions similaires sur des cellules 3T3. Les résultats sont rapportés sur le tableau 1

ci-dessous. La molécule la plus efficace, COB 223, inhibe la migration des cellules endothéliales avec un EC50 de 5 μ M tandis que son EC50 est de 25 μ M sur la fermeture de blessure de cellules 3T3. De façon intéressante, certaines molécules telles que COB 227 apparaissent moins actives sur des cellules endothéliales (EC50 = 18 μ M) mais beaucoup plus spécifiques (EC50 pour des cellules 3T3 = 250 μ M).

	Formules	IC50 HMEC-GFP	IC50 3T3-GFP
COB223		5 μ M	25 μ M
COB275		12.5 μ M	50 μ M
COB278		12.5 μ M	25 μ M
05-06-L-F11		15 μ M	40 μ M
COB227		18 μ M	250 μ M

5	05-102-L-B09		18 μ M	150 μ M
10	COB238		20 μ M	> 50 μ M
20	COB221		20 μ M	150 μ M
25	COB228		25 μ M	40 μ M
30	COB280		25 μ M	> 100 μ M
35				

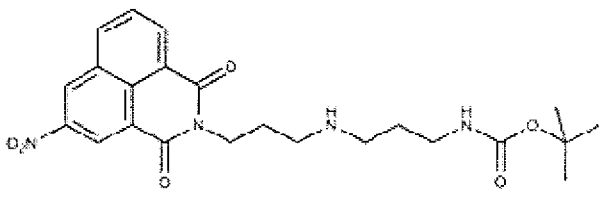
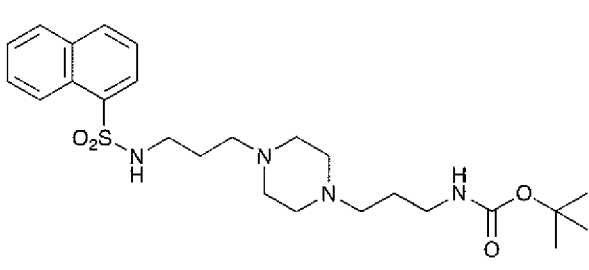
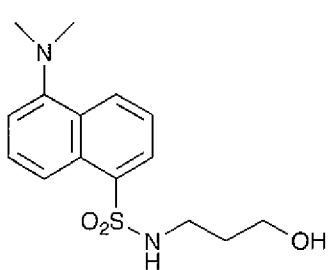
5	COB281		25 μ M	> 50 μ M
10	COB235		40 μ M	> 50 μ M
15	COB220		40 μ M	> 50 μ M
20				

Tableau 1

*Exemple 19 : Effet de COB 223 dans différents tests d'angiogenèses in**vitro*

L'activité du composé COB 223 et du composé 05-06-F11, le deuxième analogue le plus efficace, a ensuite été testée dans une série de tests d'angiogenèse *in vitro*. En premier lieu, les cellules HMEC-1 ont été cultivées sous forme de sphéroïdes, transférées dans un gel de collagène, puis on a laissé croître ces cellules en présence soit de leur sérum (**Figure 2**) soit de FGF-2 (**Figure 3**). Il a été observé que les deux molécules inhibent de façon importante la croissance cellulaire endothéliale à une concentration de 10 μ M, quelque soit le facteur stimulant en présence.

Un autre test développé dans le laboratoire des inventeurs, utilisant la capacité des cellules souches embryonnaires murines de se différencier en cellules de la lignée endothéliale (vasculogénèse) et de former des bourgeons endothéliaux (angiogenèse) lorsqu'elles sont cultivées en tant que corps embryonnaires dans des gels de collagène tri-dimensionnels. Comme il apparaît sur la **Figure 3**, COB 223 et 05-06-L-F11

n'affectent pas la différenciation endothéliale des cellules ES mais bloque complètement la formation des bourgeons endothéliaux (CD31-positif).

L'effet des composés 05-06-F11 et COB 223 sur la prolifération des cellules endothéliales à travers l'analyse du cycle cellulaire par cytométrie de flux à fluorescence (FACS) a également été étudié. Afin d'évaluer tout effet pro-apoptotique potentiel, les cellules adhérentes et en suspension ont été analysées. Les cellules endothéliales cultivées en l'absence de sérum ont été stimulées avec 10% de sérum de veau fœtal en l'absence et en présence des composés (cf. Tableau 2). Aucun changement n'a été observé dans le pourcentage de cellules apoptotiques ou nécrotiques (pre-G1) tandis que les deux composés diminuent très fortement le nombre de cellules engagées dans la phase S (de 20 % à moins de 8%). Ces composés apparaissent ainsi comme étant des agents antiprolifératifs pour les cellules HMVECd.

HMVEC-d		% Sub-G1	% G1	% S	% G2
Absence de sérum	DMSO	0,6	91,6	4,4	3,4
FCS	DMSO	0,3	65,3	19,7	14,7
FCS	COB223	0,5	88,2	7,6	3,7
FCS	05-06-L-F11	0,3	88,4	7,6	3,7

Tableau 2 : Analyse du cycle cellulaire sur des cellules HMVEC-d traitées avec les composés 05-06-L-F11 ou COB 223.

***Exemple 20 :** Effets du COB 223 sur la formation de la tumeur in vivo*

Dans la mesure où la croissance de nombreuses tumeurs *in vivo* dépend de l'angiogenèse, il a été vérifié si la molécule anti-angiogénique COB 223 était capable de réduire la croissance de la tumeur. Les inventeurs ont utilisé des cellules TS/A, des cellules de tumeurs mammaires murines exprimant la luciférase, qu'ils ont injectées à des souris nude par voie sous-cutanée. 5 mg de COB 223 ou de son véhicule (4% de DMSO dans le PBS) ont été injectés ip chaque jour à des souris porteuses de tumeurs TS/A-luc du jour 7 jusqu'au jour 18. Comme il apparaît sur la **Figure 4**, l'injection de COB 223 réduit significativement la croissance de tumeurs TSA comme mesuré par la taille totale des tumeurs et la quantité de cellules tumorales vivantes mesurées au jour 15 par imagerie par bioluminescence non-invasive. La différence dans la taille des tumeurs est statistiquement significative ($p < 0,05$) du jour 9 jusqu'au jour 17.

***Exemple 21 :** Etude de l'effet in vivo de la molécule COB223 (dose-réponse) sur un modèle de tumeur LLC.*

10⁶ cellules LLC-luc (cellules dans 100 µL de matrigel 50% dans le PBS) ont été suspendues dans 100 µL de matrigel (50% dans PBS) et implantées en position sous-cutanée dans le flanc droit de souris nu/nu. La croissance des tumeurs a été mesurée au pied à coulisse et le volume tumoral a été déterminé selon la formule $0.5 \times L \times l^2$ (L= longueur; l= largeur). Lorsque la taille des tumeurs a atteint 50 mm³, les souris ont subi une injection intra-péritonéale (i.p) toutes les 48 h soit du véhicule (4% DMSO) (ronds noirs), soit de 0.4 mg COB 223 dans 4% DMSO (carrés blancs), soit de 0.1 mg de COB 223 dans 4% DMSO (triangles noirs) de COB223 (Cf. **Figure 5**).

Contrôle n=6; COB223 0.4 mg/injection n=5; COB223 0.1 mg/injection n=5

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du test de Kruskal & Wallis et considérées comme significatives quand $p < 0.05$ (*) ou $p < 0.01$ (**).

Les résultats montrent une réduction de la croissance tumorale en présence de COB223. Les résultats sont similaires pour les deux doses injectées.

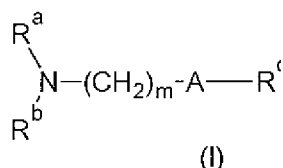
Exemple 22 : Inhibition par COB-223 de la phosphorylation des MAPK induite par FGF-2 et VEGF-A.

Les cellules HUVEC (human umbilical vascular endothelial cells) ont été privées de sérum pendant 4 heures. Les facteurs angiogènes (FGF-2 100ng/mL et VEGF-A 50ng/mL) ont été ajoutés pendant 5 à 30 minutes en présence ou en absence de COB223 (100 µM) . Les cellules ont ensuite été lysées dans du tampon RIPA et les extraits protéiques ont été séparés par SDS-PAGE 10%. Après transfert sur membrane PVDF, les formes totales ou phosphorylées de p42/p44 MAP kinase (MAPK) ont été révélées par Western blot (Cf. **Figure 6**).

Les résultats montrent qu'un traitement par COB223 inhibe la phosphorylation des MAP kinases induite par le FGF-2 et dans une moindre mesure par le VEGF. Il peut être avancé sur la base de ce résultat, que COB223 agit, au moins en partie, via une inhibition des récepteurs de ces deux facteurs pro-angiogéniques.

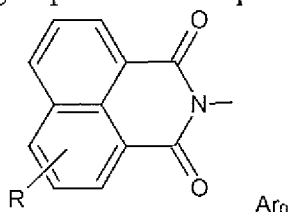
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) pour son utilisation pour inhiber l'angiogenèse :



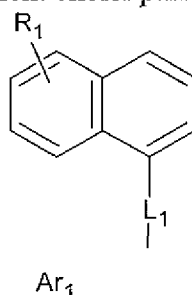
dans laquelle :

NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0



R , à chaque occurrence, représente indépendamment un groupement choisi parmi H , Cl , Br , I , F , NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, N_3 , OR_{12} ;

Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1



L_1 représente un groupement choisi parmi $-SO_2-$, $-CH_2-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $C(=O)-$, $-NH-C(=S)-$;

R_1 est choisi parmi H , Cl , Br , alkyle en C_1-C_6 , NO_2 , NR_3R_4 , OR_{13} ;

R_3 , R_4 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C_1-C_6 ;

A représente un groupement choisi parmi une liaison, un groupe $NH-(CH_2)_n-$, ou un groupe $Het-(CH_2)_n-$, le groupe Het désignant un groupement hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

R^c représente un groupement choisi parmi OR_5 , ou NR_6R_7 ;

R_5 représente un groupement choisi parmi H , $-(CH_2)_p-OH$, alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)R_{14}$;

R_6 , R_7 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H , alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 , étant entendu que lorsque Ar est Ar_1 , R_7 ne peut représenter H ,

ou bien

R_6, R_7 forment ensemble un groupe Ar_0 ;

R_8 représente un groupement choisi parmi H ou C_1-C_6 alkyle ;

R_9 représente un groupement choisi parmi aryle en C_6-C_{10} éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_1 ;

5 R_{10}, R_{11} , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , ou aryle en C_6-C_{10} , étant entendu que lorsque NR^aR^b représente un groupe Ar_0 , R_{10} n'est pas un groupe alkyle en C_1-C_6

ou bien

10 R_{10} et R_{11} forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

R_{12}, R_{13}, R_{14} identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , aryle en C_6-C_{10} ;

m est un entier de 1 à 6 ;

n est un entier de 1 à 6 ;

15 p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé de formule (I) pour son utilisation selon la revendication 1, dans le traitement et/ou la prévention des cancers, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie diabétique, le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde.

20 3. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle Ar est un groupe Ar_1 .

4. Composé de formule (I) pour son utilisation selon la revendication 3, dans laquelle L_1 est un groupe $-SO_2-$.

25 5. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle R_1 est NR_3R_4 , de préférence $N(CH_3)_2$.

6. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle R_7 représente indépendamment un groupement choisi parmi alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 .

30 7. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle NR^aR^b représente un groupe Ar_0 .

8. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle R est choisi parmi NO_2 et $N(CH_3)_2$.

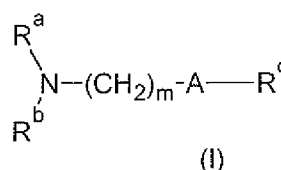
9. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle $m=3$.

35 10. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle $n=3$.

11. Composé de formule (I) pour son utilisation selon l'une des revendications précédentes choisi parmi :

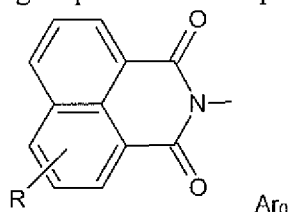
- tert-butyl 3-(4-(3-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate
- tert-butyl 3-(4-(3-(naphthalène-1-sulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate
- 5 - tert-butyl 3-(4-(3-phénylamidopropyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate
- tert-butyl 3-(4-(3-(4-méthylphénylsulfonamido)propyl)pipérazin-1-yl)propylcarbamate
- 4-nitrobenzyl N-[3-(4-{3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}pipérazin-1-yl)propyl] carbamate
- 10 - 5-(diméthylamino)-N-[3-(diméthylamino)propyl]naphthalène-1-sulfonamide
- 5-(diméthylamino)-N-[3-hydroxypropyl]naphthalène-1-sulfonamide
- 2-(2-{4-[5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonyl]pipérazin-1-yl}éthoxy)éthan-1-ol
- 15 - 2-{2-[5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido]éthoxy}éthan-1-ol
- N-{3-[4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide
- 20 - Chlorhydrate de N-(3-aminopropyl)-1,8-naphtalimide
- Chlorhydrate de N-{3-[4-(3-aminopropyl)pipérazin-1-yl]propyl}-1,8-naphtalimide
- 1,3-bis(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)-propane
- N-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonyl)-N'-(tert-butoxycarbonyl)-1,3-diamiopropane
- 25 - 3-(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)-propylamine
- Dansylcadavérine
- 6-(5-chloro-naphthalène-1-sulfonamido)hexylamine
- 1,4-bis[(5-(diméthylamino)naphthalène-1-sulfonamido)propyl]pipérazine
- 30 - 6-(N,N-diméthylamino)-2-[3-((3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione
- Bis-[3-(1,3-dioxo-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-2-yl)propyl]amine
- 5-Nitro-2-[3-(4-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)piperazin-1-yl)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione
- 35 - 5-Nitro-2-[3-((3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)amino)propyl]benzo[de]isoquinoline-1,3-dione

12. Composition pharmaceutique comprenant, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable, un composé de formule (I) dans laquelle :



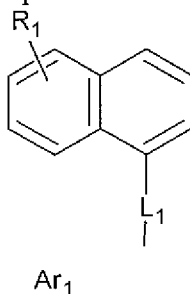
5 dans laquelle :

NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0



R , à chaque occurrence, représente indépendamment un groupement choisi parmi H , Cl , Br , I , F , NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, N_3 , OR_{12} ;

10 Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1



L_1 représente un groupement choisi parmi $-SO_2-$, $-CH_2-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $C(=O)-$, $-NH-C(=S)-$;

R_1 est choisi parmi H , Cl , Br , alkyle en C_1-C_6 , NO_2 , NR_3R_4 , OR_{13} ;

15 R_3 , R_4 , identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C_1-C_6 ;

A représente un groupement choisi parmi une liaison, un groupe $NH-(CH_2)_n-$, ou un groupe $Het-(CH_2)_n-$, le groupe Het désignant un groupement hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

20 R^c représente un groupement choisi parmi OR_5 , ou NR_6R_7 ;

R_5 représente un groupement choisi parmi H , $-(CH_2)_p-OH$, alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)R_{14}$;

R_6 représente un groupement choisi parmi H , alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 ,

25 R_7 représente un groupement choisi parmi alkyle en C_1-C_6 , $C(=O)OR_8$, SO_2R_9 ,

R_8 représente un groupement choisi parmi H ou C_1-C_6 alkyle ;

R_9 représente un groupement choisi parmi aryle en C_6-C_{10} éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_1 ;

R_{10} , R_{11} , identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , ou aryle en C_6-C_{10} , étant entendu que lorsque NR^aR^b représente un groupe Ar_0 , R_{10} n'est pas un groupe alkyle en C_1-C_6

ou bien

R_{10} et R_{11} forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

R_{12} , R_{13} , R_{14} identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C_1-C_6 , aryle en C_6-C_{10} ;

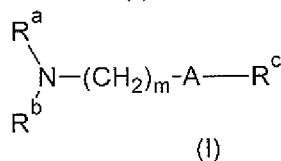
m est un entier de 1 à 6 ;

n est un entier de 1 à 6 ;

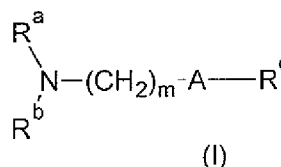
p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

13. Composé de formule (I) :

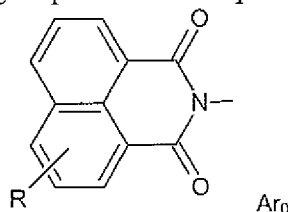


R^a , R^b , R^c , A et m étant tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 11,



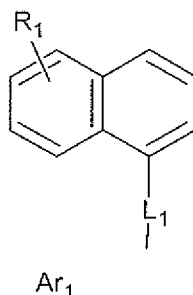
dans laquelle :

NR^aR^b représente un groupement choisi parmi $NHAr$, ou un groupe Ar_0



R , à chaque occurrence, représente indépendamment un groupement choisi parmi H, Cl, Br, I, F, NO_2 , $NR_{10}R_{11}$, N_3 , OR_{12} ;

Ar représente un groupement choisi parmi Ar_1



L₁, représente un groupement choisi parmi -SO₂-, -CH₂-OC(=O)-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, C(=O)-, -NH-C(=S)-;

R₁ est choisi parmi H, Br, alkyle en C₁-C₆, NO₂, NR₃R₄, OR₁₃ ;

5 R₃, R₄, identiques ou différents, représentent indépendamment un groupement choisi parmi H ou alkyle en C₁-C₆ ;

A représente un groupement choisi parmi un groupe NH-(CH₂)_n-, ou un groupe Het -(CH₂)_n-, le groupe Het désignant un groupement hétérocycle de 5 à 7 chaînons ;

10 R^c représente un groupement choisi parmi OR₅, ou NR₆R₇ ;

R₅ représente un groupement choisi parmi H, -(CH₂)_p-OH, alkyle en C₁-C₆, C(=O)R₁₄ ;

R₆ représente un groupement choisi parmi H, alkyle en C₁-C₆, C(=O)OR₈, SO₂R₉ ;

15 R₇ représente un groupement choisi parmi alkyle en C₁-C₆, C(=O)OR₈, SO₂R₉ ;

R₈ représente un groupement choisi parmi H ou C₁-C₆ alkyle, étant entendu que lorsque NR^aR^b est Ar₀, R₈ est H ;

20 R₉ représente un groupement choisi parmi aryle en C₆-C₁₀ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₁ ;

R₁₀, R₁₁, identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi H, alkyle en C₁-C₆, ou aryle en C₆-C₁₀, étant entendu que lorsque NR^aR^b représente un groupe Ar₀, R₁₀ n'est pas un groupe alkyle en C₁-C₆

ou bien

25 R₁₀ et R₁₁ forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, une amine cyclique ;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ identiques ou différents, représentent chacun indépendamment un groupement choisi parmi H, alkyle en C₁-C₆, aryle en C₆-C₁₀ ;

m est un entier de 1 à 6 ;

30 n est un entier de 1 à 6 ;

p est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

1/5

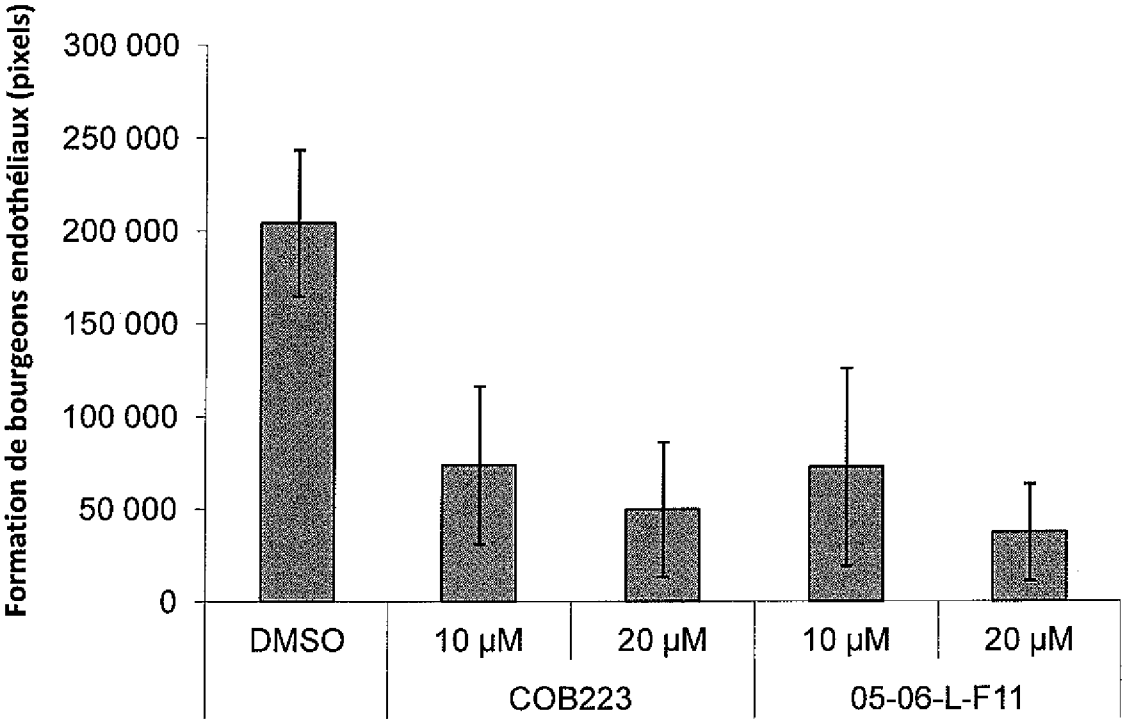


FIG. 1

2/5

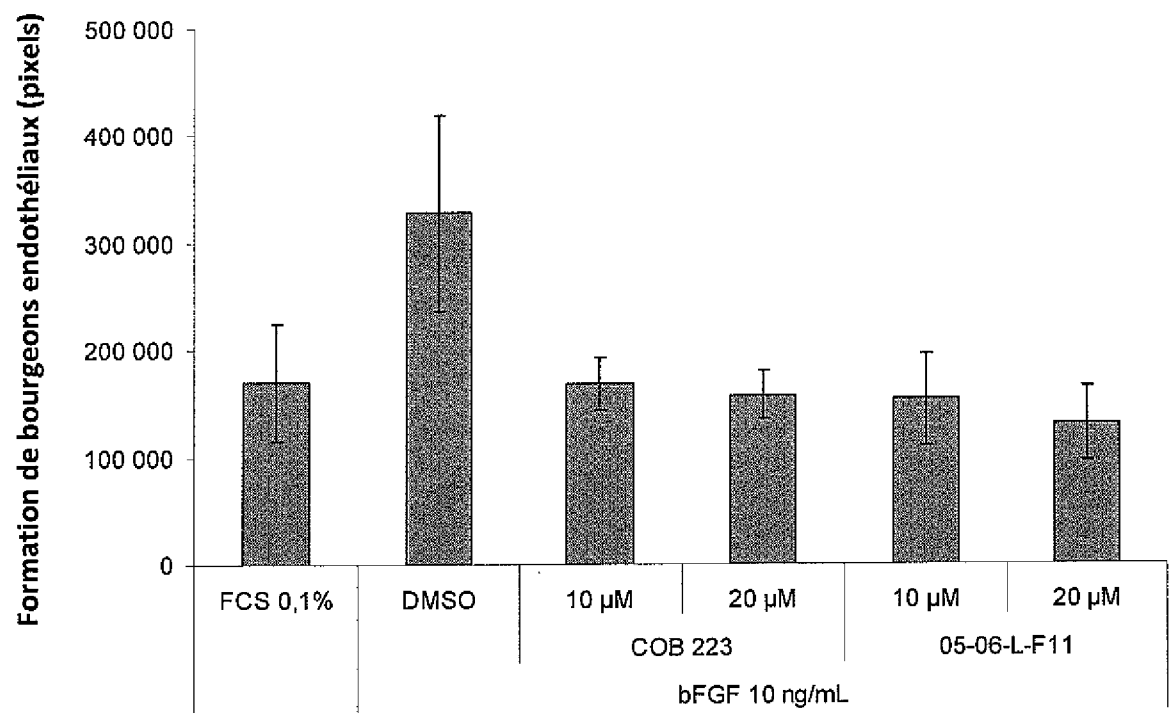


FIG. 2

3/5

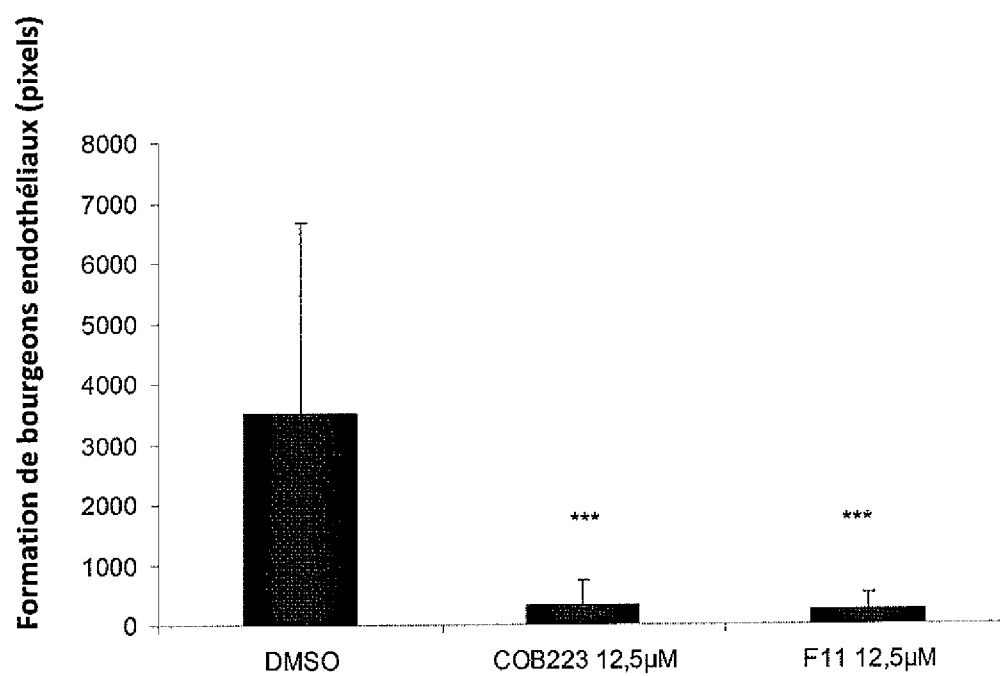


FIG. 3

4/5

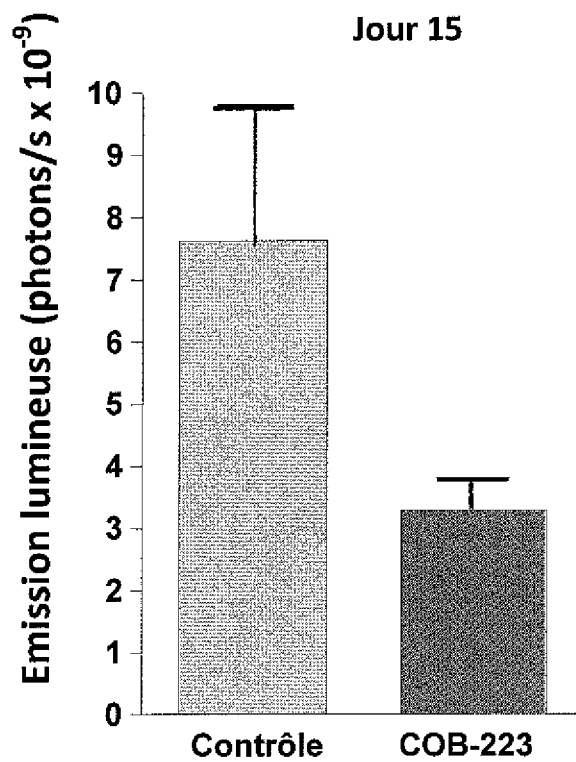
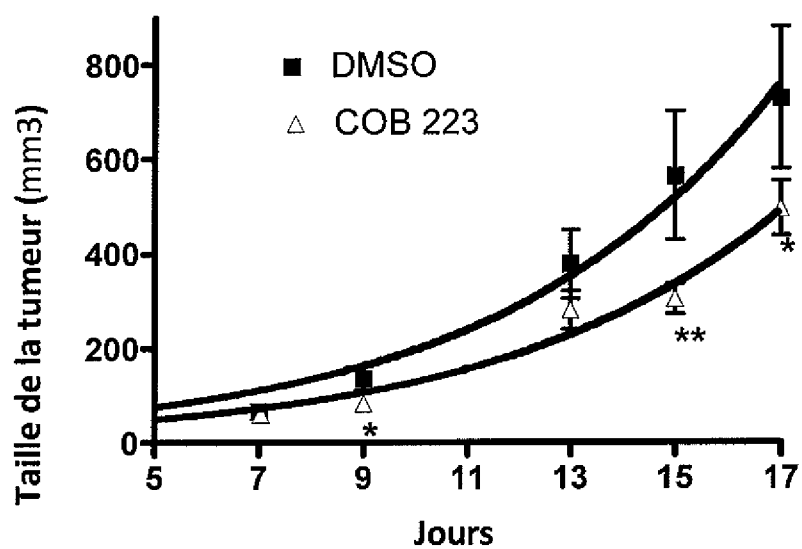


FIG. 4

5/5

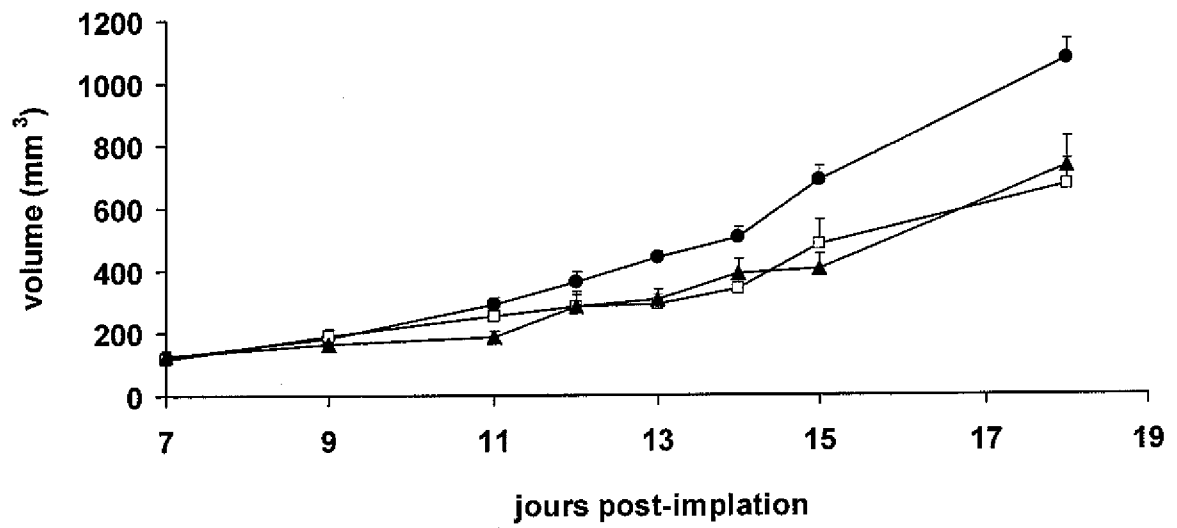


FIG. 5

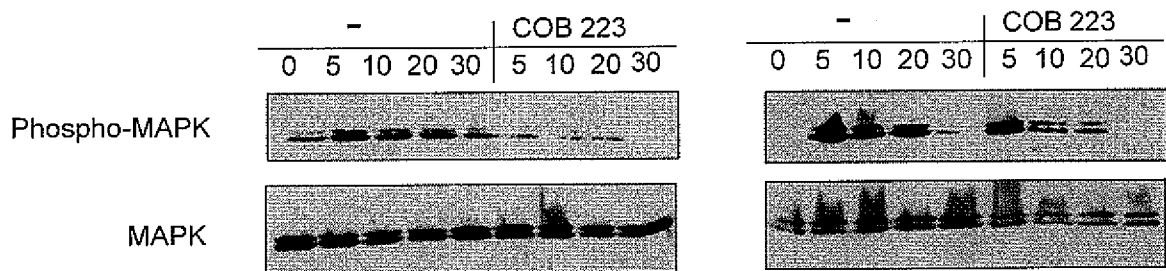


FIG. 6