



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 215/14, A61K 31/47, C07D 215/24, 215/24, 215/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/45269 (43) Date de publication internationale: 15 octobre 1998 (15.10.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00701 (22) Date de dépôt international: 7 avril 1998 (07.04.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/04289 8 avril 1997 (08.04.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MEKOUAR, Khalid [MA/FR]; 13, rue Eugène Varlin, F-75010 Paris (FR). D'ANGELO, Jean [FR/FR]; 101, rue du 8 Mai 1945, F-91300 Massy (FR). DESMAELE, Didier [FR/FR]; 2, rue Roger Salengro, F-94260 Fresnes (FR). MOUSCADET, Jean-François [FR/FR]; 38, rue Taine, F-75012 Paris (FR). SUBRA, Frédéric [FR/FR]; 8, rue Sainte Isaure, F-75018 Paris (FR). AUCLAIR, Christian [FR/FR]; 22, avenue Parmentier, F-75011 Paris (FR). (74) Mandataires: PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Armengaud Aîné, 3, avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES, HAVING IN PARTICULAR ANTIVIRAL PROPERTIES, PREPARATION AND BIOLOGICAL APPLICATIONS THEREOF (54) Titre: DERIVES DE QUINOLEINES EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA VIH INTEGRASE (57) Abstract The invention concerns quinoline derivatives of formula (I) in which: R_a, R_b and R_c, identical or different represent one or several substituents, themselves identical or different, in any position on the cycles, this or these substituents being selected among a -(CH₂)_n-Y or -CH=CH-Y group, in which Y is halogen, -OH, -OR, -COH, -COR, -COOH, -COOR, -COH, -COR, -CONH₂, -CON(R_x, R_y) -CH=NOH, -CO- -CH=NOH, -NH₂, -N(R_x, R_y), -NO₂, -PO(OR)₂-SH₂, -SR, -SO₂R, -SO₂NHR, CN, or Z(R_c) in which R is a C1-C8 alkyl, or aryl or a heterocyclic compound, R_x and R_y, identical or different are C1-C5 alkyl, Z an aryl or heterocyclic compound and n is nil or a whole number between 1 and 5, R_b can further represent a hydrogen, and when Y is -COOH or -COOR in R_c, Z, if it represents an aryl, comprises at least 3 substituents or the quinoline ring is trisubstituted; X is an ethylene double bond; a -(CH₂)_n- group in which n is a whole number between 1 and 5: or a -CH(R_d)-CH(R_e) group, R_d and R_e, identical or different, representing a hydrogen, a halogen, hydroxy or epoxy; or a -(CH₂)_n, -O-C-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n, -C(O)-O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n, -O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n, -N(Q)-(CH₂)_m-, or -(CH₂)_n, -S(O)_t-(CH₂)_m-, group, in which n = 1 to 8, m = 0 to 8, t = 0, 1 or 2, and Q = H, aryl or alkyl. The invention also concerns the pharmaceutically acceptable salts of these derivatives, the diastereoisomeric and the enantiomeric forms thereof. The invention is useful as medicines with HIV anti-integrase inhibiting effect.		
(57) Abrégé Les dérivés de quinoléine répondent à la formule (I) dans laquelle: R_a, R_b et R_c, identiques ou différents, représentent un ou plusieurs substituants, eux-mêmes identiques ou différents, occupant une position quelconque sur les cycles, ce ou ces substituants étant choisis parmi un groupe -(CH₂)_n-Y ou -CH=CH-Y, où Y est halogène, -OH, -OR, -COH, -COR, -COOH, -COOR, -COH, -COR, -CONH₂, -CON(R_x, R_y)-CH=NOH, -CO-CH=NOH, -NH₂, -N(R_x, R_y), -NO₂, -PO(OR)₂-SH₂, -SR, -SO₂R, -SO₂NHR, CN, ou Z(R_c), où R est un alkyle de 1 à 8 carbone, ou aryle ou hétérocyclique, R_x et R_y, identiques ou différents sont alkyle de 1 à 5 carbone, Z un aryle ou hétérocycle et n est nul ou un entier de 1 à 5, R_b pouvant représenter en outre un hydrogène, et lorsque Y est -COOH ou -COOR dans R_c, Z, s'il représente un aryle, comporte au moins 3 substituants ou le noyau quinoléine est trisubstitué, X est une double liaison éthylénique; un groupe -(CH₂)_n-, où n est un entier de 1 à 5: ou un groupe -CH(R_d)-CH(R_e), R_d et R_e, identiques ou différents, représentant un hydrogène, halogène, hydroxy ou époxy; ou un groupe -(CH₂)_n-, -O-C(O)-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n, -C(O)-O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n, -O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n, -N(Q)-(CH₂)_m-, ou -(CH₂)_n, -S(O)_t-(CH₂)_m-, où n = 1 à 8, m = 0 à 8, t = 0, 1 ou 2, et Q = H, aryle ou alkyle, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, leurs formes diastéréoisomères et leurs formes énantiomères. Application en tant que médicaments à effet inhibiteur anti-intégrase de VIH.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DE QUINOLEINES EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA VIH INTEGRASE

La présente invention a pour objet des dérivés
5 de quinoléines dotés notamment de propriétés inhibitrices
de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine.

Elle vise également un procédé de synthèse de
ces dérivés et leurs applications biologiques.

L'intégration de l'ADN génomique du VIH dans les
10 chromosomes de la cellule infectée est strictement
nécessaire à la réplication du virus. L'enzyme virale qui
catalyse l'intégration de l'ADN viral dans la chromatine
de l'hôte est l'intégrase. En conséquence, un inhibiteur
de l'intégrase constitue *ipso facto* un candidat pour
15 bloquer l'infection par le VIH, et éventuellement un
agent thérapeutique efficace. Des trois enzymes virales
qui conditionnent la réplication du VIH, à savoir la
réverse transcriptase, la protéase et l'intégrase,
l'intégrase est la dernière à n'être la cible d'aucun
20 agent thérapeutique. Dans le contexte de la polythérapie
qui semble être à l'heure actuelle l'unique voie à même
de combattre efficacement l'évolution rapide du virus,
l'obtention d'un inhibiteur de l'intégrase est un
objectif essentiel.

25 Divers groupes à travers le monde ont développé
des inhibiteurs de l'intégrase, certaines de ces
molécules présentant des activités inhibitrices *in vitro*
submicromolaires, comme la quercétagénine. D'autres
composés ont présenté des activités prometteuses comme
30 les esters phényléthyliques de l'acide caféique, le
cosalane, la 5,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone, la

cucurmine, la 1,10-phénanthroline, la primaquine, la chloroquine, certains dérivés de la podophyllotoxine ou encore des esters bis-galliques. Les activités de ces différents produits n'ont été cependant rapportés qu'*in vitro* et ces produits ne se sont pas révélés actifs *in vivo*.

Plus récemment des bis-caféates de l'acide quinique ont été décrits comme actifs *in vivo* mais selon des protocoles comportant la mise en contact préalable de la drogue avec le virus.

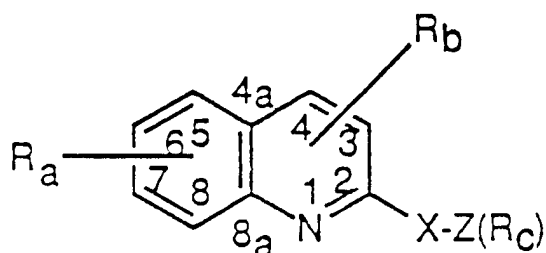
Les travaux des inventeurs dans ce domaine les ont amenés à étudier des dérivés de quinoléine et à mettre en évidence des propriétés anti-intégrase *in vitro* ainsi qu'*in vivo*, ces propriétés s'accompagnant d'une grande innocuité.

L'invention a donc pour but de fournir de nouveaux dérivés de quinoléine capables notamment d'inhiber l'activité intégrase de VIH *in vitro* et *in vivo*.

Elle vise également un procédé de synthèse de ces dérivés de mise en oeuvre aisée à l'échelle industrielle.

L'invention a également pour but la mise à profit des propriétés anti-intégrase de ces dérivés pour l'élaboration de médicaments.

Les dérivés selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I



Formule I

dans laquelle

- R_a , R_b et R_c , identiques ou différents les uns des autres, représentent un ou plusieurs substituants, eux-mêmes identiques ou différents, occupant une position quelconque sur les cycles, ce ou ces substituants étant
 5 choisis parmi, un groupe $-(CH_2)_n - Y$ ou $-CH=CH-Y$, où Y représente un atome d'halogène, un radical $-OH$, $-OR$, $-COH$, $-COR$, $-COOH$, $-COOR$, $-CONH_2$, $-CON(R_x, R_y)$, $-CH=NOH$, $-CO-CH=NOH$, $-NH_2$, $-N(R_x, R_y)$, $-NO_2$, $-PO(OR)_2$,
 10 $-SH_2$, $-SR$, $-SO_2R$, $-SO_2NHR$, CN , ou $Z(R_c)$, où R représente un radical alkyle de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétérocyclique, R_x et R_y , identiques ou différents représentent un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, Z représente un radical aryle ou
 15 hétérocyclique et n est nul ou un entier de 1 à 5,

R_b pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène,

et lorsque Y représente un groupe $-COOH$ ou $-COOR$ dans R_c , Z , s'il représente un groupe aryle, comporte au
 20 moins 3 substituants ou le noyau quinoléine est trisubstitué,

- X représente une double liaison éthylénique ; ou un groupe choisi parmi $-(CH_2)_n -$, où n est un entier de 1 à 5 ; $-CH(R_d)-CH(R_e)-$, R_d et R_e , identiques ou
 25 différents, représentant un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy ou époxy ; $-(CH_2)_n-O-C(O)-(CH_2)_m-$,
 $-(CH_2)_n-C(O)-O-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-NQ-(CH_2)_m-$, ou $-(CH_2)_n-S(O)_t-(CH_2)_m-$, où n' est un entier de
 30 0 à 8, m est un entier de 0 à 8, t est nul ou un entier égal à 1 ou 2, et Q est un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou aryle,

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, leurs formes diastéréoisomères et leurs formes énantiomères.

Par radical "aryle", on entend un radical
5 phényle ou naphtyle. "Hétérocycle" désigne des cycles à 5 ou 6 éléments comprenant un, deux, trois ou quatre hétéro-atomes, choisi(s) parmi N, S ou O. "Halogène" désigne un atome de fluor, de chlore, de brome ou un groupe
10 trichlorométhyle. "Alkyle" sans autre précision désigne un radical de 1 à 5 atomes de carbone.

Une famille préférée de dérivés selon l'invention comprend au moins une double liaison éthylénique.

15 Il s'agit en particulier de dérivés dans lesquels R_a et/ou X représentent un groupe éthyléniquement insaturé.

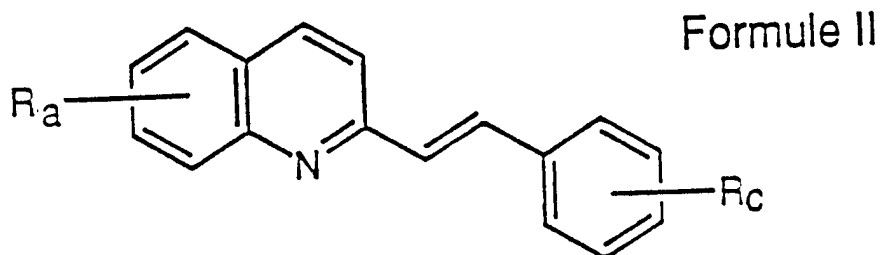
Dans un groupe préféré de cette famille, X représente une double liaison éthylénique, et R_a
20 représente un groupe choisi parmi $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{R}_x, \text{R}_y)$, et $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}(\text{R}_c)$

Dans un autre groupe de cette famille, X représente un groupe $-\text{CH}(\text{R}_d) - \text{CH}(\text{R}_e)-$, ou $-(\text{CH}_2)_n -$ et R_a
25 présente les significations données en rapport avec le groupe ci-dessus.

Dans encore un autre groupe, X représente une double liaison éthylénique et R_a est un radical choisi
30 parmi $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou CN.

Des produits de ce groupe présentent la formule

II



dans laquelle

-R_a représente au moins un substituant choisi parmi un groupe -OH, -COOH, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou CN, de préférence deux substituants dont l'un est un groupe -OH et l'autre présente l'une des significations ci-dessus,

-R_c représente deux ou trois substituants -OH.

Dans une autre famille préférée de l'invention, les dérivés de quinoléine ne comportent pas de double liaison éthylénique.

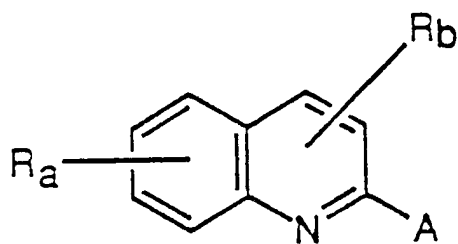
Un groupe préféré de cette famille est constitué par des dérivés dans lesquels R_a représente un groupe -(CH₂)_n-Y et X est un groupe -CH(R_d)-CH(R_e)-, ou -(CH₂)_n-.

Dans un autre groupe préféré de cette famille X comprend un hétéro-atome. Il s'agit en particulier de produits dans lesquels X est un groupe choisi parmi -(CH₂)_n-, O-C(O)-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-, C(O)-O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-, O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-, N(Q)-(CH₂)_m-, ou -(CH₂)_n-, S(O)_t-(CH₂)_m-, où n' est un entier de 0 à 8, m est un entier de 0 à 8, t est nul ou un entier égal à 1 ou 2, et Q représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle.

Des produits particulièrement avantageux de l'invention comprennent la 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] quinoléine, la 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] quinoléine, l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique, le sel de sodium de l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléinecarboxylique, la 7-cyano-8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] quinoléine, l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4,5-trihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique, et l'acide 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]]5,7-quinoléinedicarboxylique.

L'invention vise également un procédé de synthèse des dérivés définis ci-dessus.

Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend
- la réaction d'une quinaldine de formule III avec un dérivé aromatique ou hétéroaromatique de formule IV portant les groupes de blocage appropriés :



Formule III

B-Z(Rc)

Formule IV

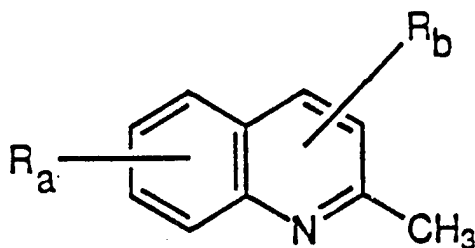
dans lesquelles A et B représentent des groupes réactifs capables d'engendrer le groupe X, tel que défini

ci-dessus, R_a , R_b , R_c et Z présentant les significations données en rapport avec la formule I, mais comportant des groupes de blocage, et

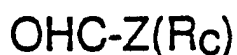
- l'élimination des groupements protecteurs.

5 Selon un mode de réalisation de l'invention, pour obtenir les dérivés de quinoléine dans lesquels X ne représente pas d'hétéroatome,

- on a recours à une condensation de type Perkin, entre une quinaldine de formule V et un dérivé
10 aromatique ou hétéroaromatique de formule VI portant les groupes de blocage appropriés :



Formule V



Formule VI

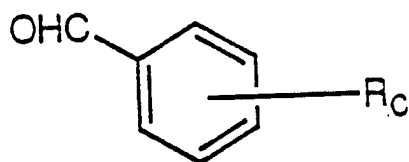
dans lesquelles les différents substituants ont les significations données en rapport avec la formule I,
25 mais comportent des groupes de blocage, et

- on élimine les groupements protecteurs.

On opère à reflux dans un mélange pyridine-eau durant environ 2 heures à 3 jours.

Pour préparer par exemple des dérivés répondant
30 à la formule II, on fait avantageusement réagir une quinaldine de formule V dans laquelle R_a représente au

moins un substituant choisi parmi le groupe -OH, ou
-COOH, ou une oxime, et de préférence deux substituants,
dont l'un est un groupe -OH, et l'autre présente l'une
des significations ci-dessus, avec un acétoxybenzaldéhyde
5 de formule VII :



Formule VII

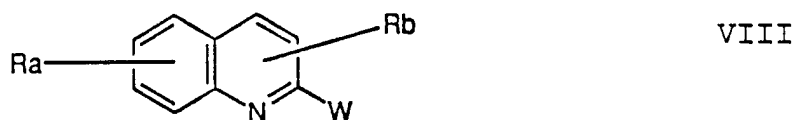
dans laquelle R_c représente au moins deux
groupes -OH bloqués par des groupes protecteurs.

L'étape de condensation conduit à la formation
de dérivés de quinoléine comportant une double liaison
représentée par X dans la formule I, et peuvent être
traités si on le souhaite, selon les techniques
classiques, pour introduire les substituants R_d et R_e
20 désirés.

Les groupes de blocage sont éliminés par
hydrolyse.

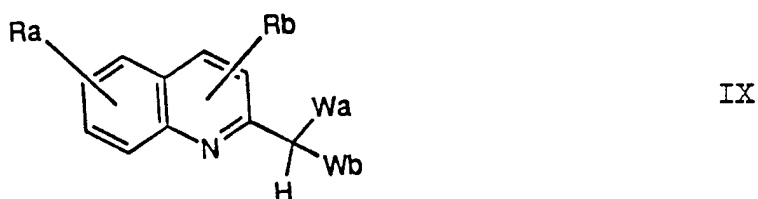
Selon un autre mode de réalisation de
l'invention, pour obtenir des dérivés de quinoléine dans
25

lesquels X comporte un hétéroatome, on utilise un dérivé de quinaldine de formule VIII



dans laquelle W représente $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{Q})$, $-\text{OH}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ ou $-\text{CHO}$, Q représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle ;

10 ou un dérivé de quinaldine de formule IX

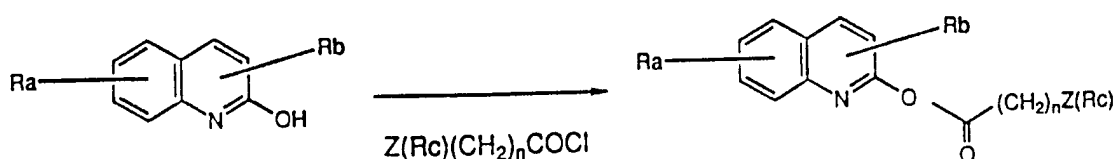


dans laquelle Wa représente $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}(\text{Q})$ où Q représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle, et Wb représente $-\text{H}$.

20 Plus spécifiquement, on a recours aux réactions respectives suivantes, avec couplage

- d'un dérivé de quinaldine de formule VIII dans laquelle $W = \text{OH}$, avec un dérivé de formule X :

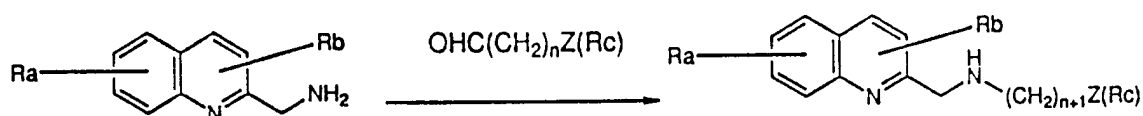
$\text{Z}(\text{R}_c)(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$, selon le schéma



la réaction étant avantageusement réalisée en milieu pyridine,

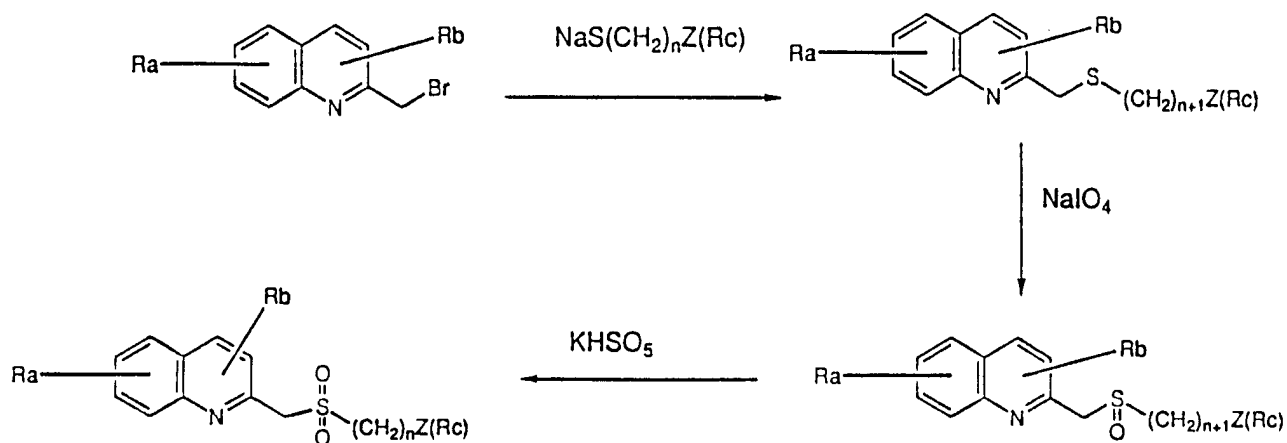
- d'un dérivé de quinaldine de formule IX dans laquelle le groupe -CH (Wa, Wb) représente -CH₂-NH₂,
5 avec un dérivé de formule XI,

OHC (CH₂)_nZ(Rc), selon le schéma



la réaction étant avantageusement réalisée en présence de NaBH₃CN en milieu acide acétique,

- d'un dérivé de quinaldine de formule IX dans laquelle le groupe -CH (Wa, Wb) représente un groupe -CH₂Br, avec un dérivé de formule XII, NaS(CH₂)Z(Rc),
15 avantageusement en présence de dichlorométhane, le couplage étant suivi d'une réaction avec du periodate de sodium pour obtenir le sulfoxyde correspondant, et, si on
20 le souhaite, la réaction du sulfoxyde avec KHSO₅ pour obtenir la sulfone correspondante, selon le schéma



Les dérivés de quinoléine mis en oeuvre comme produits de départ dans ces synthèses sont disponibles
 15 commercialement, ou aisément accessibles par synthèse pour l'homme du métier.

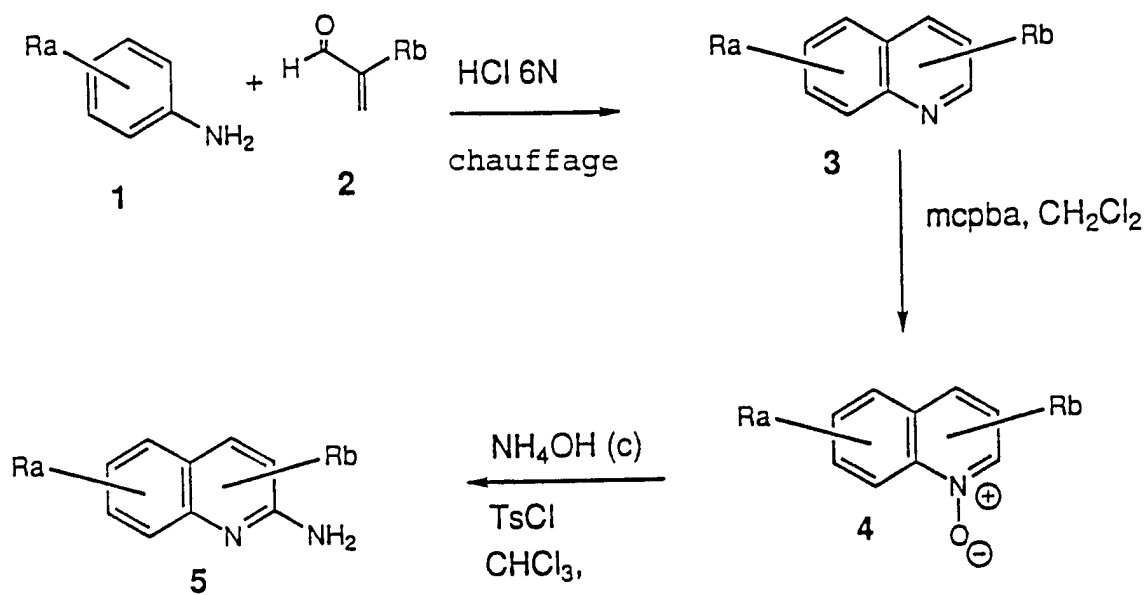
Ainsi, par exemple, les dérivés de formule VIII dans laquelle W représente $-\text{NH}_2$ peuvent être obtenus par un procédé comprenant :

20 - la condensation d'une amine aromatique 1 avec un aldéhyde 2, par traitement en milieu acide, par exemple (HCl 6N) et chauffage selon une réaction de Doebner-Miller,

25 - l'oxydation de la quinoléine 3 par de l'acide métachloroperbenzoïque (mcpba), en milieu dichlorométhane, pendant environ 14 h, à température ambiante, ce qui conduit au N-oxyde 4,

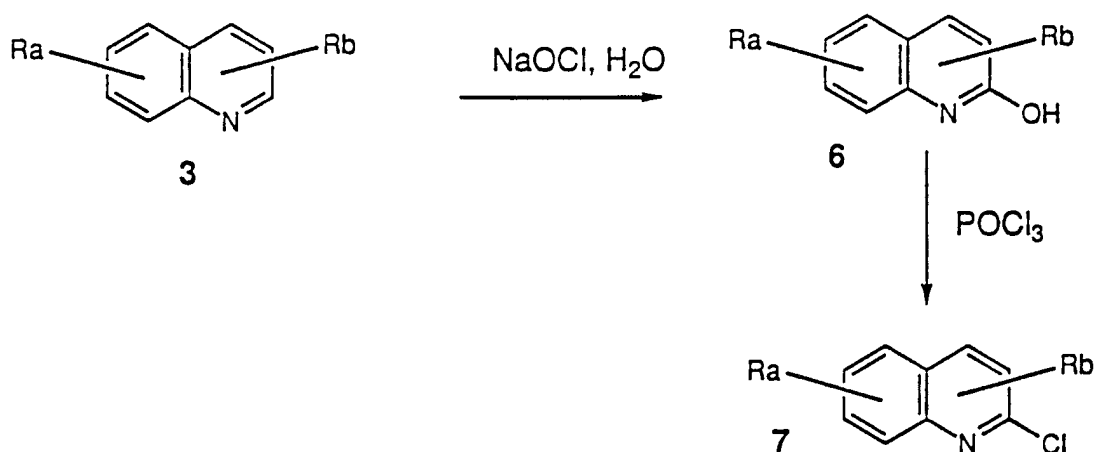
- l'activation du N-oxyde 4 par le chlorure de
tosyle (TsCl), en milieu chloroformique, à température
ambiante, durant environ 3 h, suivie d'un traitement à
l'ammoniaque, conduisant à l'obtention d'une 2-
5 aminoquinoléine 5.

Ce procédé est illustré par le schéma suivant



Pour obtenir les dérivés de formule VIII dans laquelle W représente Cl, on fait réagir une quinoléine 3 avec de l'hypochlorite de sodium, ce qui permet d'obtenir un dérivé de 2-hydroxyquinoléine 6, dont le traitement par l'oxychlorure de phosphore fournit une 2-chloroquinoléine 7.

Ce procédé est illustré par le schéma suivant :

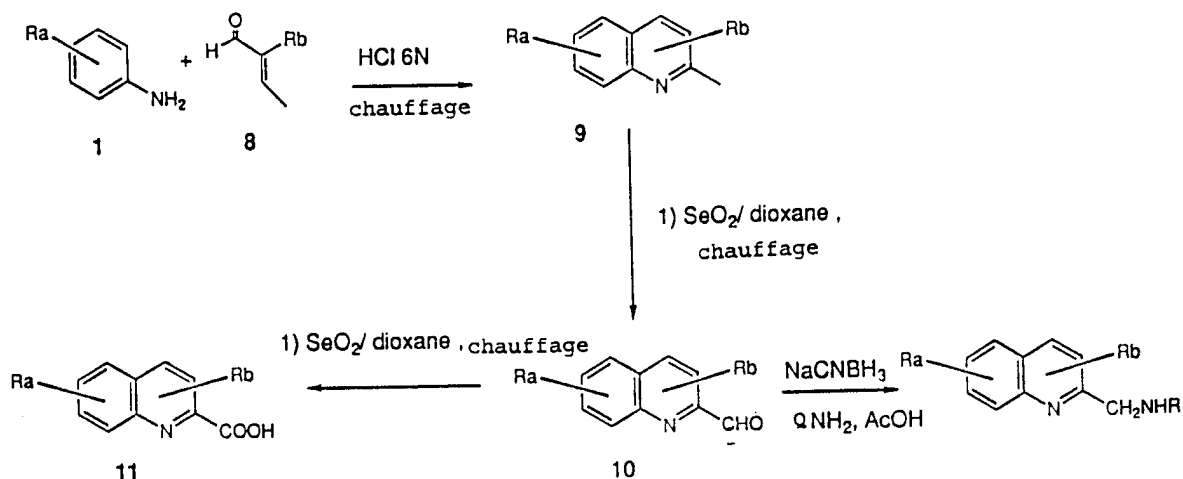


Pour obtenir les dérivés de formule VIII dans laquelle W représente -COOH, on met avantageusement en oeuvre un procédé comprenant :

- la condensation d'une amine 1 et un aldéhyde 8 en milieu acide (par exemple HCl 6N) et chauffage, ce qui fournit la quinaldine 9,

- l'oxydation du méthyle par le dioxyde de sélénium pour obtenir l'aldéhyde 10, (par exemple en milieu dioxane et chauffage), et en forçant les conditions l'acide 11. En variante, l'amination réductrice de l'aldéhyde par le cyanoborohydrure en milieu acétique fournit l'aminométhylquinaldine 12.

10 Ce procédé est illustré par le schéma suivant :

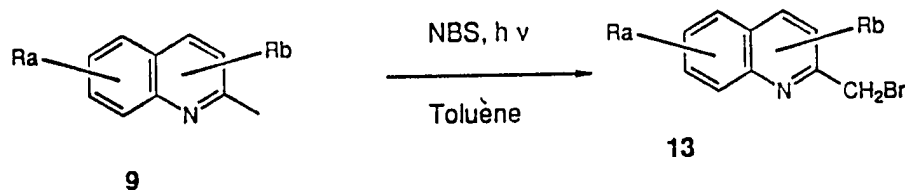


Dans ces formules, les substituants sont définis
comme indiqué plus haut.

Pour obtenir des dérivés de quinoléine de formule VIII dans laquelle X représente un groupe

5 -CH (Wa, Wb) avec Wa = Br et Wb = H, on effectue
avantageusement la bromation du méthyle de quinaldine 9
par exemple à l'aide de N-bromosuccinimide, (NBS), ce qui
fournit le composé 13.

Cette réaction est illustrée par le schéma
10 suivant :



L'étude des propriétés biologiques des dérivés de l'invention a mis en évidence une activité inhibitrice vis-à-vis de l'intégrase. de VIH, et de l'enzyme EcoRI *in vitro*. Les expérimentations effectuées *in vivo* ont de plus montré leur effet inhibiteur de la réplication de VIH et l'absence d'effet sur les phases tardives de la réplication de VIH. Ces résultats revêtent donc un intérêt majeur pour le traitement d'une infection par ce virus, d'autant plus que les études de toxicité ont mis en évidence la grande innocuité de ces dérivés.

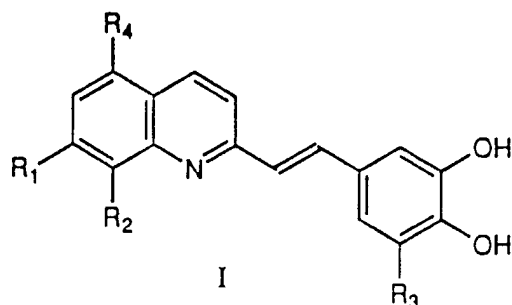
L'invention vise donc des compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent une quantité efficace d'au moins un dérivé tel que défini ci-dessus, en association avec des véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions sont avantageusement utilisées en combinaison avec d'autres médicaments anti-VIH, en particulier des médicaments dotés d'un effet inhibiteur vis-à-vis de la réverse transcriptase et/ou de la protéase.

Les posologies et les modes d'administration seront adaptés en fonction du traitement mono-, bi-ou trithérapie utilisé.

L'invention vise également l'utilisation des dérivés définis ci-dessus en tant que réactifs biologiques utilisables en particulier pour des études de mécanismes concernant l'infection virale.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples qui suivent relatifs à la synthèse de dérivés de formule XII.



Formule XII

et à l'étude des propriétés anti-virales de dérivés répondant à cette formule.

I Synthèse de dérivés de l'invention

Exemple 1: 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]]

5 quinoléine (I, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

1ère étape: préparation de la 2-[(3,4-diacétoxyphényl)éthényl] quinoléine. Un mélange de quinaldine (0,90 g, 6,3 mmol) et de 3,4-diacétoxybenzaldéhyde (1,15 g, 7,0 mmol) dans 10 ml d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 12 h. Après refroidissement à 20 °C le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu chromatographié sur colonne de silice en éluant par un mélange (cyclohexane / acétate d'éthyle: 50 / 50) pour
15 donner 2,08 g (95 %) de 2-[(3,4-diacétoxyphényl)éthényl] quinoléine qui est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

2ème étape : préparation du 2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl] quinoléine. A une solution de l'ester précédent (étape 1) (2,00 g, 5,76 mmol) dans la
20 pyridine (20 ml) on additionne 8 ml d'eau. Après 3 heures de reflux, le mélange est ramené à 20 °C, et 20 ml de dichlorométhane sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite au dichlorométhane. Les phases
25 organiques rassemblées sont séchées sur sulfate magnésium, et concentrées sous pression réduite pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans l'isopropanol. (1,51 g, 96 %)

F 246-251 °C

30 IR (KBr, cm^{-1}) ν 3536, 1602.

RMN ^1H (DMSO d_6 , 200 MHz) δ : 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,10 (dd, $J = 8,0$, 1.0 Hz, 1H) 7,20 (m, 2H);

7,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,70-8,10 (m, 5H); 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 9,30 (s large, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz) δ : 114,1; 116,0; 119,9 (2C); 125,4; 125,9; 126,9; 127,9 (2C); 128,6; 129,8; 134,8; 136,4; 145,7; 146,9; 147,8; 156,3.

Exemple 2: 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] quinoléine (I, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$)

1ère étape: préparation de la 8-acétoxy-2-[(3,4-diacétoxyphényl)éthényl] quinoléine. Un mélange de 8-hydroxyquinaldine (2,23 g, 14 mmol) et de 3,4-diacétoxybenzaldéhyde (2,6 g, 12 mmol) dans 30 ml d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 12 h. Après refroidissement à 20 °C le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, repris à l'éther et filtré. Le résidu solide est lavé plusieurs fois à l'éther pour donner 3,5 g (61 %) de 8-acétoxy-2-[(3,4-diacétoxyphényl)éthényl] quinoléine qui est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

2ème étape: préparation de la 8-hydroxy-2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl] quinoléine. A une solution de l'ester précédent (étape 1) (1,40 g, 3,4 mmol) dans la pyridine (10 ml) on additionne 5 ml d'eau. Après 3 heures de reflux, le mélange est ramené à 20 °C, et dilué par 30 ml d'eau. Le mélange réactionnel est alors abandonné à 20 °C. Après 12 h les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau, l'éthanol puis à l'éther. Après recristallisation dans le xylène on obtient 0,6 g (63 %) de cristaux jaunes

F 232-235 °C

IR (KBr, cm^{-1}) n 3410, 1589.

RMN ^1H (acétone d_6 , 200 MHz) d: 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,05-7,10 (m, 2H); 7,21 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H);
5 7,22 (s large, 1H); 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,30-7,40 (m, 2H); 7,91 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 8,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,20-8,70 (massif, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz) d: 111,2; 114,0; 116,0; 117,7; 119,8; 120,8; 124,7; 126,7; 127,5; 128,2;
10 135,1; 136,4; 138,2; 145,7; 146,8; 152,9; 154,1.

Exemple 3: acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique

(I, $\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{H}$)

15

Un mélange d'acide 8-hydroxy-7-quinoline carboxylique (1,20 g, 6 mmol) et de 3,4-diacétoxybenzaldéhyde (1,8 g, 8 mmol) dans 15 ml d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 12 h.

20

L'acide 8-hydroxy-7-quinoline carboxylique est synthétisé en opérant selon Meek et al dans J. Chem. Engineering data, 1969, 14, 388-391.

25

Après refroidissement à 20 °C le mélange réactionnel est concentré sous pression. Le résidu obtenu est dissous dans la pyridine (20 ml) on additionne 8 ml d'eau. Après 3 heures de reflux, le mélange est ramené à 20 °C, et dilué par 20 ml d'eau. Le mélange est extrait au dichlorométhane, la phase organique est écartée et la phase aqueuse abandonnée à 20 °C. Après 12 h les cristaux
30 obtenus sont filtrés, lavés à l'eau, l'éthanol puis à l'éther puis séchés sous vide pour donner 0,96 g (50 %) de cristaux rouge vif.

F $\geq$ 300 °C

IR (KBr, cm⁻¹) n 3091, 1667, 1589.

RMN ¹H (DMSO d₆, 200 MHz) d: 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 8,2; 1,5 Hz, 1H); 7,10-7,18 (m, 2H); 7,45 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,78-7,90 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 9,22 (s, large, 1H); 9,52 (s, large, 1H).

RMN ¹³C (DMSO d₆, 50 MHz) d: 112,8; 113,2; 114,2; 116,0; 120,2; 120,7; 120,9; 127,3; 127,5; 130,5; 135,2; 139,2; 140,0; 145,7; 148,0; 152,8; 160,8; 170,6.

Exemple 4: sel de sodium de l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl) éthényl]] 7-quinoléinecarboxylique (I, R₁ = CO₂Na, R₂ = OH, R₃ = H, R₄ = H)

L'acide (I, R₁ = CO₂H, R₂ = OH, R₃ = H) (0,1 g, 0,3 mmol) est additionné par portion à une solution de soude 0,1 M maintenue sous atmosphère d'azote. Le mélange est alors lyophilisé (-40 à +40 °C) pour donner 0,11 g de sel de sodium (quantitatif) sous forme d'un solide gris brun.

IR (KBr, cm⁻¹) n 3436, 1598, 1561.

RMN ¹H (DMSO d₆, 200 MHz) d: 4,5-5,5 (massif, 2H); 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,95 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 12,6 (s large, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz) d: 111,9; 113,7; 114,9; 115,8; 119,2; 119,5; 126,0; 127,0; 127,5; 129,9; 133,6; 136,0; 141,1; 146,2; 147,7; 154,0; 163,7; 171,6.

5 Exemple 5: 7-cyano-8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] quinoléine (I, $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$)

1ère étape: préparation de l'oxime du 8-hydroxy-7-quinaldine carbaldéhyde.

10 A une solution de 8-hydroxy-7-quinaldine carbaldéhyde (1g, 53 mmol) dans l'acide acétique (20 ml), sont additionnés successivement 0,73 g (10 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine puis 0,87 g (0,01 mmol) d'acétate de sodium. Le 8-hydroxy-7-quinaldine carbaldéhyde est synthétisé en opérant selon Przystal et al, J. Heterocycl. Chem, 1967, 4, 131-2.

20 Le mélange est chauffé à 100 °C durant 1 h puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 20 ml d'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et concentrées pour donner 0,7 g de l'oxime attendue sous forme d'un solide jaune (65 %).

25 F = 171-175 °C
IR (KBr, cm^{-1}) n 3200-2800, 1643, 1614, 1563.

L'analyse des spectres de RMN révèle la présence de deux isomères syn/anti, seul l'isomère majoritaire est décrit ci-dessous.

30 RMN ^1H (DMSO d_6 , 200 MHz) d: 2,68 (s, 3H); 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,50 (s, 1H)

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz) d: 24,7; 115,2, 117,9; 122,9; 123,2; 127,2; 136,2; 138,1; 144,7, 150,8; 157,4.

2^{ème} étape: préparation du 7-cyano-8-acétoxy-2-
[(3,4-diacétoxyphényl)éthényl] quinoléine. Un mélange de
5 l'oxime du 8-hydroxy-7-quinoline carbaldéhyde (0,60 g,
2,9 mmol) et de 3,4-diacétoxybenzaldéhyde (0,78 g, 3,4
mmol) dans 10 ml d'anhydride acétique est porté à reflux
pendant 12 h. Après refroidissement à 20 °C le mélange
réactionnel est concentré sous pression réduite. Le
10 résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice
en éluant par un mélange (cyclohexane / acétate d'éthyle:
50 / 50) pour donner 0,77 g (62 %) de solide jaune clair.

IR (KBr, cm^{-1}) n 2941, 2223, 1782, 1600, 1504.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) d: 2,30 (s, 3H); 2,31
15 (s, 3H); 2,60 (s, 3H); 7,00-7,70 (m, 8H); 8,09 (d, J =
8,6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) d: 20,7 (2 C); 20,8;
106,8; 115,3; 122,0; 122,6; 123,8; 125,7; 126,2; 129,0;
130,7; 134,3; 134,9; 136,4; 140,5; 142,4; 142,5; 151,6;
20 156,8; 168,1 (2C); 68,5.

3^{ème} étape: préparation du 7-cyano-8-hydroxy-2-
[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl] quinoléine. A une solution
du triester précédent (étape 2) (0,60 g, 1,4 mmol) dans
la pyridine (10 ml) on additionne 5 ml d'eau. Après 3
25 heures de reflux, le mélange est ramené à 20 °C, et dilué
par 20 ml d'eau. Les phases sont séparées et la phase
aqueuse extraite au dichlorométhane. Les phases
organiques rassemblées sont séchées sur sulfate
magnésium, et concentrées sous pression réduite pour

donner un solide jaune qui est recristallisé dans l'isopropanol (0,3 g, 71 %).

F 239-244 °C

IR (KBr, cm^{-1}) n 3411, 2194, 1603, 1554.

5 RMN ^1H (DMSO d_6 , 200 MHz) d: 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,05-7,25 (m, 2H); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 8,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 8,80-9,50 (massif, 3H).

10 RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz) d: 114,0; 115,9; 117,1; 118,5; 119,9; 123,3; 123,7; 123,9; 126,5; 127,8; 129,6; 136,7; 137,6; 145,6; 147,0; 149,6; 155,7; 158,2.

15 **Exemple 6: acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4,5-trihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique**

(I, $R_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$)

Un mélange d'acide 8-hydroxyquinaldine carboxylique (0,23 g, 1,13 mmol) et de 3,4,5-triacétoxybenzaldéhyde (0,32 g, 1,16 mmol) dans 7 ml d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 48 h. Après refroidissement à 20 °C le mélange réactionnel est concentré sous pression. Le résidu obtenu est dissous dans la pyridine (7 ml) on additionne 3 ml d'eau. Après 3 heures de reflux, le mélange est ramené à 20 °C, et dilué par 20 ml d'eau. Le mélange est extrait au dichlorométhane, la phase organique est écartée et la phase aqueuse abandonnée à 20 °C. Après 12 h les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau, l'éthanol puis à l'éther puis séchés sous vide pour donner 0,15 g (40 %) de cristaux rouge vif.

F ≥ 300 °C

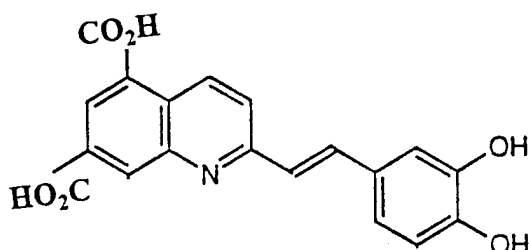
IR (KBr, cm^{-1}) n 3600-2400, 1630, 1585.

RMN ^1H (DMSO d_6 , 200 MHz) δ : 3,50-5,50 (massif, 4H); 6,68 (s, 2H); 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 9,19 (s, large, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz) δ : 107,4 (2C); 112,9; 113,2; 120,0; 120,8; 126,2; 127,8; 130,5; 134,9; 136,3; 140,1; 140,4; 146,4 (2C); 152,7; 161,0; 170,6.

Exemple 7: acide 2-[2-[(3,4,-dihydroxyphényl)éthényl]]
5,7-quinoléinedicarboxylique

($R_1 = R_4 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$)



1ère étape: préparation de l'acide 2-méthyl-5,7-quinoléinedicarboxylique: Une solution d'acide 5-amino-1,3-benzènedicarboxylique (5,3 g, 29 mmol) dans 60 mL d'acide chlorhydrique 6 N est portée au reflux. 2,6 mL (32 mmol) de crotonaldéhyde sont additionnés goutte à goutte sur une période d'une heure et le chauffage est maintenu pendant une heure. Après refroidissement à 20°C, le mélange est extrait à l'éther. La phase organique est écartée et la phase aqueuse est basifiée par une solution

d'ammoniaque à 30%. Le précipité est filtré, lavé à l'eau puis à l'éther et séché sous vide pour fournir 2,5 g d'acide 2-méthyl-5,7-quinoléinedicarboxylique (Rdt; 37 %)

RMN ^1H (CD_3OD , 200 MHz) δ : 1,30 (s, 3H);
5 6,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,20 (s, 2H) 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

2ème étape: préparation de l'acide 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]] 5,7-quinoléinedicarboxylique:
10 Un mélange d'acide 2-méthyl-5,7-quinoléinedicarboxylique (0,60 g, 2,6 mmol) et de 3,4-diacétoxybenzaldéhyde

(0,71 g, 3,1 mmol) dans 10 mL d'anhydride acétique est porté à reflux pendant 48 h. Après
15 refroidissement à 20°C le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans la pyridine (10 mL). Le mélange est porté au reflux, puis 3 mL d'eau sont additionnés. Après 3 heures de reflux, le mélange est ramené à 20°C, et 25 mL d'une
20 solution aqueuse d'acide acétique sont ajoutés. Le mélange est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées, séchées sur sulfate magnésium, et concentrées sous pression réduite pour donner un solide rouge qui est recristallisé dans l'isopropanol.

25

RMN ^1H (DMSO d_6 , 200 MHz) δ : 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,00-7,30 (m, 3H); 7,74 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H);
8,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,64 (s, 1H);
9,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

30

II - Etude des propriétés antivirales dirigées
contre l'intégrase du VIH-1 de dérivés selon l'invention

Sont décrites ci-après en exemple les activités
5 anti-intégrase et antivirales des composés suivants:

- Composé 1: acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-
dihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique

($R_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = R_4 = \text{H}$)

- Composé 2 : sel de sodium de l'acide 8-hydroxy-
10 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl) éthényl]] 7-quinoléine-
carboxylique ($R_1 = \text{CO}_2\text{Na}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = R_4 = \text{H}$)

- Composé 3: acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4,5-
trihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique

($R_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$)

- Composé 7: acide 2-[2-[(3,4-
15 dihydroxyphényl)éthényl]] 5,7-quinoléinecarboxylique

($R_1=R_4 = \text{COOH}$; $R_2 = R_3=\text{H}$)

Exemple 1: Inhibition de l'activité *in vitro* de
20 l'intégrase du VIH-1

L'activité de l'intégrase du VIH-1 est mesurée
par les trois tests suivants:

1- L'activité endonucléolytique de la protéine
25 est testée sur un oligonucléotide double-brins de 21
paires de bases, radiomarké à l'extrémité 5'. L'activité
de l'intégrase se traduit par l'élimination du
dinucléotide à l'extrémité 3'.

2- Le test de transfert de brins est réalisé
30 avec un oligonucléotide double-brins de 21 paires de

bases mimant l'extrémité de l'ADN viral dont le dinucléotide 3' terminal a été supprimé. L'activité de la protéine se traduit par l'insertion covalente de cet oligonucléotide dans un oligonucléotide homologue.

5 3- Le test de désintégration est réalisé avec un substrat mimant la structure de l'ADN viral intégré. On mesure la quantité d'ADN excisé par l'intégrase. Ce dernier test quantifie uniquement l'activité catalytique de la protéine à l'exclusion de son activité de fixation
10 sur l'ADN.

Les composés 1 et 3, selon la présente invention, inhibent les trois activités de l'intégrase du VIH-1. L'inhibition de la désintégration suggère que ce sont des inhibiteurs de l'activité catalytique de
15 l'enzyme. Les degrés d'inhibition dans les trois tests pour chacun des composés sont comparables ce qui montre que les composés 1 et 3 ne perturbent pas la fixation de l'intégrase sur son substrat. Le tableau I indique les activités inhibitrices des composés selon l'invention.
20 L'inhibition est exprimée en concentration nécessaire pour bloquer 50% de l'activité de l'intégrase du VIH-1.

Tableau I: Inhibition de l'activité *in vitro* de l'intégrase du VIH-1 par les composés 1 et Composé 3
25 selon la présente invention

	coupure endonucléolytique	transfert de brins	désintégration
Composé 1	0,9 μ M	0,9 μ M	0,5 μ M
Composé 3	0,32 μ M	0,31 μ M	0,056 μ M

Nota: Le composé 2 qui est le sel de sodium de l'acide libre 1 possède la même activité anti-intégrase
30 que celui-ci dans les tests d'activité *in vitro*. Le

composé 2 est soluble dans l'eau à 10 mM tandis que le composé 1 est soluble dans le DMSO.

Exemple 2: Inhibition de l'enzyme de restriction

5 **EcoRI**

Le site catalytique de l'intégrase du VIH-1 est très proche de celui de l'enzyme de restriction EcoRI. Les composés qui bloquent à la fois les deux protéines sont donc des inhibiteurs catalytique de l'intégrase.

10 Le composé 1 selon la présente invention inhibe la coupure d'un plasmide linéarisé par l'enzyme EcoRI. Le test est réalisé de la façon suivante: Le plasmide pSP65 est linéarisé et radiomarké à son extrémité 5' par la polynucléotide kinase. Le plasmide linéarisé est incubé 4
15 heures en présence de 0,1 unités de l'enzyme EcoRI. L'activité de l'enzyme est suivie par l'apparition des produits de coupure sur gel d'agarose 1,2%.

En présence du composé 1 selon la présente invention, la coupure par EcoRI est fortement inhibé. Ce
20 composé est donc un inhibiteur de l'activité catalytique de la protéine.

Exemple 3: absence d'inhibition de la transcription inverse par le composé 1

25

La spécificité des composés selon l'invention pour l'intégrase est estimée par un test d'activité sur l'enzyme transcriptase inverse du virus VIH-1. Ce test est réalisé de la façon suivante: Les particules virales
30 d'un surnageant de culture des cellules CEM (lignée

lymphocytaire établie) sont concentrées par centrifugation à 30 000RPM. Ces particules virales sont lysées dans un détergent non ionique et leur activité transcriptase inverse est testée sur un substrat formé d'un primer oligo(dG) hybridé sur une matrice polyrC. En présence de nucléotide dG radiomarké, l'activité transcriptase se traduit par la formation de polynucléotide marqué précipitable dans l'acide trichloroacétique. On vérifie qu'un didéoxynucléotide ddG inhibe la formation d'acido-précipitable.

En présence du composé 1, on n'observe aucune inhibition de la transcription inverse d'une matrice polyrC. Ce résultat traduit la bonne sélectivité du composé 1 pour l'intégrase virale.

15

Exemple 4: inhibition de la réplication du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1)

Le test d'activité consiste à mettre en contact des cellules d'une lignée lymphocytaires établie, les cellules CEM, avec un surnageant de cellules infectées contenant les virions infectieux. Le test est réalisé de la façon suivante: Les cellules CEM, cultivées en suspension dans du milieu RPMI complémenté avec 10% de sérum de veau foetal, sont infectées par un surnageant viral avec une multiplicité d'infection de 0,5. Après 2 heures d'infection, les cellules sont lavées deux fois avec du milieu RPMI de façon à éliminer les particules virales résiduelles. Enfin, les cellules sont replacées dans du milieu RPMI contenant le composé selon l'invention. La charge virale est évaluée après 72 heures de culture. Celle-ci est quantifiée des deux manières suivantes:

30

1) La quantité de protéine virale p24 est déterminée par un test ELISA.

2) La charge en virus infectieux est estimée par infection des cellules HeLa β -gal CD4⁺ (cf paragraphe 4).

5 La toxicité des composés est testée par un test de biotransformation du MTT en formazan par les déshydrogénases mitochondriales cellulaires.

Dans les deux tests d'activité, le composé 1 selon la présente invention, possède un effet protecteur contre l'infection des cellules CEM par le VIH-1. Cet effet protecteur se traduit par une inhibition de la production de particules virales avec une efficacité 50% de 4 μ M selon le test HeLa β -gal et avec une efficacité 50% de 28 μ M selon le test p24. Le composé 1 est dépourvu de toxicité à 100 μ M, concentration maximale testée, sur les cellules CEM d'après le test MTT.

Le composé 2 bloque la production de particules virales, mesurées par le test ELISA p24, lors de l'infection des cellules CEM. Ce composé est également dépourvu de toxicité selon le test MTT, jusqu'à 100 μ M.

Ces résultats sont résumés dans le tableau II.

Le composé 2 qui correspond au sel de sodium, de l'acide libre 1 présente le même effet antiviral mesuré par l'inhibition de la réplication dans les cellules CEM à 72 heures.

Exemple 5: Absence d'inhibition des étapes tardives de la réplication du VIH-1 par le composé 1

Les composés selon la présente invention ont été testés sur les étapes tardives de la réplication du

VIH-1. Le test est le suivant: On utilise les cellules ACH2 qui ont intégré l'ADN viral du VIH-1. Ces cellules n'expriment pas les protéines virales et ne produisent donc pas de virus à moins d'être activées par le TNF. Lorsque les cellules sont mises en présence de TNF, elles expriment du virus VIH à partir du provirus intégré. La production de particules virales est détectée 24 heures après activation. La charge virale dans le surnageant est quantifiée par test ELISA p24.

Aucun effet important n'a été détecté sur la production de particules virales à 24 heures lorsque les cellules ACH2 sont traitées avec des concentrations du composé 1 jusqu'à 100 μ M. On observe une légère inhibition au-delà de 50 μ M mais la concentration inhibitrice 50% n'est pas atteinte à 100 μ M.

Tableau II: Effet antiviral du composé 1

	MTT ⁱ	activité β -gal ^j	test p24 ^k
Cellule CEM ^a	>100 μ M	4 μ M	20 μ M
Cellules ACH2 ^b	>100 μ M	-	>100 μ M

Tableau III: Effet antiviral du composé 7

	MTT ⁱ	activité β -gal ^j	test p24 ^k
Cellule CEM ^a	>100 μ M	1 μ M	4 μ M
Cellules ACH2 ^b	>100 μ M		>100 μ M

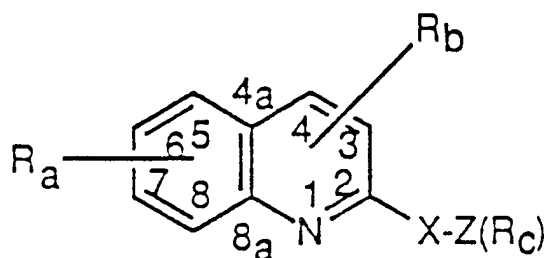
^aeffet antiviral global; ^beffet sur les étapes tardives

ⁱToxicité par biotransformation; ^jtest colorimétrique; ^ktest ELISA

En conclusion, les composés donnés en exemple inhibent sélectivement l'activité *in vitro* de l'intégrase du VIH-1 dans les trois tests utilisés. Le composé 1 qui
5 est dépourvu de cytotoxicité jusqu'à 100 μ M dans les modèles cellulaires utilisés, bloque la réplication du VIH en interférant avec une étape précoce du cycle de réplication. Etant donné l'absence d'effet sur la transcription inverse *in vitro*, cette étape est
10 vraisemblablement l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule infectée.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de quinoléine, caractérisés en ce
 5 qu'ils répondent à la formule générale I



Formule I

10

dans laquelle

- R_a , R_b et R_c , identiques ou différents les uns
 des autres, représentent un ou plusieurs substituants,
 eux-mêmes identiques ou différents, occupant une position
 15 quelconque sur les cycles, ce ou ces substituants étant
 choisis parmi, un groupe $-(CH_2)_n-Y$ ou $-CH=CH-Y$, où Y
 représente un atome d'halogène, un radical $-OH$, $-OR$, $-$
 COH , $-COR$, $-COOH$, $-COOR$, $-COH$, $-COR$, $-CONH_2$, $-CON(R_x,$
 $R_y)-CH=NOH$, $-CO-CH=NOH$, $-NH_2$, $-N(R_x, R_y)$, $-NO_2$, $-PO(OR)_2$
 20 $-SH_2$, $-SR$, $-SO_2R$, $-SO_2NHR$, CN , ou $Z(R_c)$, où R représente
 un radical alkyle de 1 à 8 atomes de carbone, ou un
 radical aryle ou hétérocyclique, R_x et R_y , identiques ou
 différents, représentent un radical alkyle de 1 à 5
 atomes de carbone, Z représente un radical aryle ou
 25 hétérocyclique et n est nul ou un entier de 1 à 5,

R_b pouvant représenter - en outre un atome
 d'hydrogène,

et lorsque Y représente un groupe $-COOH$ ou $-COOR$
 dans R_c , Z , s'il représente un groupe aryle, comporte au

moins 3 substituants ou le noyau quinoléine est trisubstitué,

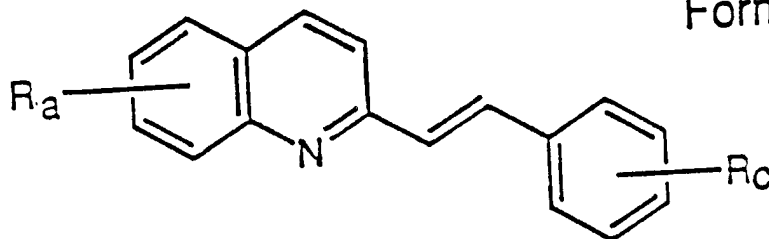
- X représente une double liaison éthylénique, ou un groupe $-(CH_2)_n-$, où n est un entier de 1 à 5, ou un
 5 groupe $-CH(R_d)-CH(R_e)-$, R_d et R_e , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy ou époxy, ou un groupe $-(CH_2)_n-O-C(O)-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-N(Q)-(CH_2)_m-$, ou $-(CH_2)_n-S(O)_t-(CH_2)_m-$, où
 10 n' est un entier de 0 à 8, m est un entier de 0 à 8, t est nul ou un entier égal à 1 ou 2, et Q représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, leurs formes diastéréoisomères et leurs formes
 15 énantiomères.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils comprennent au moins une double liaison éthylénique et qu'en particulier R_a et/ou X représentent un groupe éthyléniquement insaturé.

20 3. Dérivés selon la revendication 2, dans lesquels X représente une double liaison éthylénique, ou un groupe $-CH(R_d)-CH(R_e)-$, ou $-(CH_2)_n-$ et R_a est un groupe choisi parmi $-CH=CH-COOH$, $-CH=CH-COOR$, $-CH=CH-COH$, $-CH=CH-COR$, $-CH=CH-CONH_2$, $-CON(R_x, R_y)$, et $-CH=CH-Z(R_c)$

25 4. Dérivés selon la revendication 2, caractérisés en ce que X représente une double liaison éthylénique et R_a est un radical choisi parmi $-OH$, $-COOH$, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou CN, et qu'ils présentent en particulier la formule II

Formule II



5

dans laquelle

-R_a représente au moins un substituant choisi
 parmi un groupe -OH, -COOH, ou un sel pharmaceutiquement
 acceptable, ou CN, de préférence deux substituants dont
 l'un est un groupe -OH et l'autre présente l'une des
 significations ci-dessus,

-R_c représente deux ou trois substituants -OH.

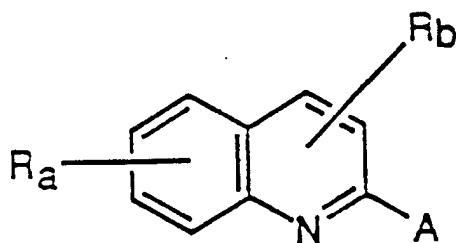
5. Dérivés selon la revendication 1,
 caractérisés en ce qu'ils ne comportent pas de double
 liaison éthylénique et qu'en particulier R_a représente un
 groupe -(CH₂)_n-Y et X est un groupe -CH(R_d)-CH(R_e)-ou
 -(CH₂)_n-, ou comprend un hétéroatome et correspond à l'un
 des groupes -(CH₂)_n-,O-C(O)-(CH₂)_m-,
 -(CH₂)_n-,C(O)-O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-,O-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-,N(Q)-
 (CH₂)_m-, ou -(CH₂)_n-,S(O)_t-(CH₂)_m-,
 n, Y, R_d, R_e, n', m, t et Q, étant tels que définis dans
 la revendication 1.

6. Dérivés de quinoléine caractérisés en ce
 qu'il s'agit de la 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]]
 quinoléine, la 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphé-
 nyl)éthényl]] quinoléine, l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-
 dihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique, le
 sel de sodium de l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4-
 dihydroxyphényl)éthényl]] 7-quinoléinecarboxylique, la

7-cyano-8-hydroxy-2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]]
 quinoléine, l'acide 8-hydroxy-2-[2-[(3,4,5-trihydro-
 xyphényl)éthényl]] 7-quinoléine carboxylique, et l'acide
 2-[2-[(3,4-dihydroxyphényl)éthényl]]5,7-quinoléinedicar-
 5 boxylique.

7. Procédé de synthèse de dérivés selon la
 revendication 1, caractérisé ce qu'il comprend

- la réaction, d'une quinaldine de formule III
 avec un dérivé aromatique ou hétéroaromatique de formule
 10 IV portant les groupes de blocage appropriés :



Formule III

15

B-Z(R_c)

Formule IV

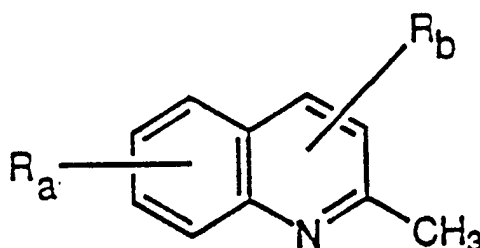
dans lesquelles A et B représentent des groupes
 réactifs capables d'engendrer le groupe X, tel que défini
 20 ci-dessus, R_a, R_b, R_c et Z présentant les significations
 données en rapport avec la formule I, mais comportant des
 groupes de blocage et

- l'élimination des groupements protecteurs.

25 8. Procédé selon la revendication 7,
 caractérisé en ce que, pour préparer des dérivés de

formule I dans laquelle X ne représente pas d'hétéroatome,

- on fait réagir une quinaldine de formule V et un dérivé aromatique ou hétéroaromatique de formule VI portant les groupes de blocage appropriés,



Formule V

OHC-Z(R_c)

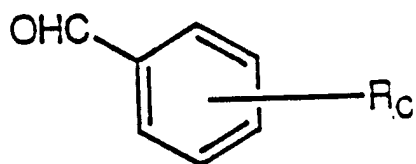
Formule VI

dans lesquelles les différents substituants ont les significations données en rapport avec la formule I mais comportant des groupes de blocage, et

- on élimine ces groupes de blocage.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que pour préparer des dérivés de formule II selon la revendication 4, on fait réagir une quinaldine de formule V dans laquelle R_a représente au moins un substituant choisi parmi le groupe -OH, -COOH, ou une oxime, et de préférence deux substituants, dont l'un est un groupe -OH, et l'autre présente l'une des

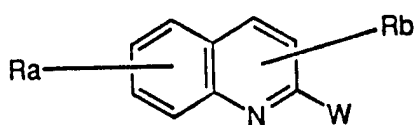
significations ci-dessus, avec un acétoxybenzaldéhyde de formule VII :



Formule VII

10 dans laquelle R_c représente au moins deux groupes -OH bloqués par des groupes protecteurs.

10. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que, pour préparer des dérivés de quinoléine dans lesquels X comporte un hétéroatome, on met en oeuvre, comme dérivé de quinaldine, un dérivé de
15 formule VIII

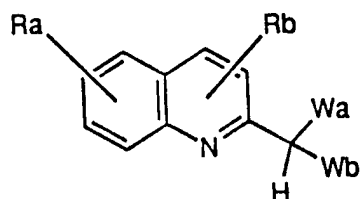


Formule VIII

dans laquelle W représente $-NH_2$, $-NH(Q)$, $-OH$, $-PO_3H_2$, $-Cl$, Br , $-CO_2H$, ou $-CHO$, Q représentant un atome
25 d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle,

ou un dérivé de quinaldine de formule IX

5



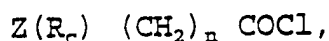
Formule IX

10

dans laquelle Wa représente -Cl, -Br, -NH₂, -OH ou -NH(Q) où Q représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle, et Wb représente -H.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend le couplage

15 - d'un dérivé de quinaldine de formule VIII dans laquelle W = OH, avec un dérivé de formule X :



- d'un dérivé de quinaldine de formule IX dans laquelle le groupe -CH(Wa,Wb) représente -CH₂-NH₂, avec
20 un dérivé de formule XI, OHC(CH₂)_nZ(R_c),

- d'un dérivé de quinaldine de formule IX dans laquelle le groupe -CH (Wa,Wb) représente un groupe

-CH₂Br, avec un dérivé de formule XII, NaS(CH₂)_nZ(R_c), ce couplage étant suivi d'une réaction
25 avec du periodate de sodium pour obtenir le sulfoxyde correspondant et, si on le souhaite, la réaction du

sulfoxyde avec KHSO_5 pour obtenir la sulfone correspondante.

12. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles comprennent une quantité efficace d'au
5 moins un dérivé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec des véhicules pharmaceutiquement acceptables.

13. Utilisation des dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 comme réactifs
10 biologiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D215/14 A61K31/47 C07D215/24 C07D215/48

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 7, 14 August 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 47548q, TAK, B.K. ET AL: "Influence of solvent interaction on the absorption spectra of some phenol betaines. II." XP002051760 * RN 36585-50-9 * see abstract & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 49, no. 2, - 1972 pages 139-144, --- -/--	6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 1998

Date of mailing of the international search report

28/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00701

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BURKE T R ET AL: "HYDROXYLATED AROMATIC INHIBITORS OF HIV-1 INTEGRASE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 21, 13 October 1995, pages 4171-4178, XP000569362 * page 4171-4172 * ---	1,12
X	J.P.PHILLIPS ET AL.: "Styryl derivatives of 8-quinolinol" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 24, - 1959 pages 1104-1106, XP002077558 * page 1104, compounds 1-13, 15 * ---	1
X	EP 0 256 180 A (YAMADA CHEMICAL CO.,LTD.) 24 February 1988 see example 7 ---	1
X	EP 0 286 089 A (KANEBO LTD.) 12 October 1988 * page 22, ref. example 10 * ---	1
X	WO 96 04246 A (LABORATORIOS MENARINI S.A.) 15 February 1996 * example 8B, 8C * ---	1
X	WO 96 02506 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.) 1 February 1996 * example 2, step 1 and 2; example 40, step 1 and 2; example 41, starting product; example 44, step 1, starting product * ---	1
X	WO 94 27968 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 8 December 1994 * example 2, step 2 * ---	1
X	EP 0 318 093 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 31 May 1989 * example 3, step 2; example 5, step 1, starting product; example 9, step 1, starting product; example 29, method B, step 1 and 2 * ---	1
X	DE 34 05 395 A (TAMADA CHEMICAL CO.LTD.) 23 August 1984 * page 23, example 11; page 29, line 22 and 27 * ---	1
X	EP 0 219 307 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 22 April 1987 see example 11 ---	1
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00701

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 206 751 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 30 December 1986 * example 35, step 2; example 39, step 5 and 6; example 71, step 1 * ---	1
X	EP 0 725 063 A (CIBA-GEIGY AG) 7 August 1996 * example 1e and 2c * ---	1
X	EP 0 643 045 A (CIBA-GEIGY AG) 15 March 1995 * example 2a, 3b, 6a, 7a, 10b, 11a, 12a, 13 c and d, 14a, 15a, 16b, 20c, 23d, 24a, 25c, 26c and 27c * -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 98/00701

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: no application
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet INFORMATION CONTINUED PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claims nos: no application

Considering the extreme scope of the claims of the Markush type, the International search has been carried out while duly taking into account the PCT Search Guidelines (PCT/GL2), C-III, paragraph 2.1, 2.3 in combination with 3.7 and the PCT Rule 33.3, with particular attention to the inventive concept as represented by the compounds of formula XII (see page 16).

The International Search can be considered as complete in as much as reasonably possible since it covers integrally the object of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No

PCT/FR 98/00701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 256180 A	24-02-1988	JP 1744958 C	25-03-1993
		JP 4028234 B	13-05-1992
		JP 61189988 A	23-08-1986
EP 286089 A	12-10-1988	CA 1332171 A	27-09-1994
		DE 3866148 A	19-12-1991
		JP 1199979 A	11-08-1989
		US 4808584 A	28-02-1989
		US 4853469 A	01-08-1989
		CN 1019578 B	23-12-1992
WO 9604246 A	15-02-1996	ES 2103180 A	16-08-1997
		AU 3221995 A	04-03-1996
WO 9602506 A	01-02-1996	AU 686820 B	12-02-1998
		AU 2669695 A	16-02-1996
		CA 2192478 A	01-02-1996
		CN 1152915 A	25-06-1997
		CZ 9603529 A	15-10-1997
		EP 0773931 A	21-05-1997
		FI 970143 A	14-01-1997
		HU 76443 A	29-09-1997
		JP 10504026 T	14-04-1998
		PL 318106 A	12-05-1997
WO 9427968 A	08-12-1994	US 5438141 A	01-08-1995
		AU 6791294 A	20-12-1994
		EP 0699188 A	06-03-1996
		JP 9504777 T	13-05-1997
EP 318093 A	31-05-1989	AU 2589688 A	01-06-1989
		DK 655288 A	04-08-1989
		JP 1955261 C	28-07-1995
		JP 2138259 A	28-05-1990
		JP 6086433 B	02-11-1994
		PT 89075 A,B	01-12-1988
		US 5104882 A	14-04-1992
		US 5204358 A	20-04-1993
DE 3405395 A	23-08-1984	JP 1647708 C	13-03-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 98/00701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3405395 A		JP 3011279 B JP 59152891 A GB 2136823 A,B US 4598150 A US 4820841 A	15-02-1991 31-08-1984 26-09-1984 01-07-1986 11-04-1989
EP 219307 A	22-04-1987	DK 487686 A JP 62093276 A	17-04-1987 28-04-1987
EP 206751 A	30-12-1986	CA 1338352 A DK 282986 A JP 62053967 A US 4962203 A	28-05-1996 24-02-1987 09-03-1987 09-10-1990
EP 725063 A	07-08-1996	NONE	
EP 643045 A	15-03-1995	AU 683481 B AU 7161794 A CA 2131644 A CN 1105991 A CZ 9402187 A FI 944120 A HU 70556 A JP 7179426 A NO 943336 A NZ 264420 A SK 107394 A US 5508408 A ZA 9406957 A	13-11-1997 23-03-1995 11-03-1995 02-08-1995 15-03-1995 11-03-1995 30-10-1995 18-07-1995 13-03-1995 25-06-1996 10-05-1995 16-04-1996 18-04-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/00701

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D215/14 A61K31/47 C07D215/24 C07D215/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS. vol. 77, no. 7, 14 août 1972 Columbus, Ohio, US; abstract no. 47548q. TAK, B.K. ET AL: "Influence of solvent interaction on the absorption spectra of some phenol betaines. II." XP002051760 * RN 36585-50-9 * voir abrégé & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 49, no. 2, - 1972 pages 139-144, --- -/--	6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BURKE T R ET AL: "HYDROXYLATED AROMATIC INHIBITORS OF HIV-1 INTEGRASE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 21, 13 octobre 1995, pages 4171-4178, XP000569362 * page 4171-4172 *	1, 12
X	----- J.P.PHILLIPS ET AL.: "Styryl derivatives of 8-quinolinol" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 24, - 1959 pages 1104-1106, XP002077558 * page 1104, composés 1-13, 15 *	1
X	----- EP 0 256 180 A (YAMADA CHEMICAL CO., LTD.) 24 février 1988 voir exemple 7	1
X	----- EP 0 286 089 A (KANEBO LTD.) 12 octobre 1988 * page 22, ref. exemple 10 *	1
X	----- WO 96 04246 A (LABORATORIOS MENARINI S.A.) 15 février 1996 * exemple 8B, 8C *	1
X	----- WO 96 02506 A (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.) 1 février 1996 * exemple 2, étape 1 et 2; exemple 40, étape 1 et 2 ; exemple 41, produit de départ; exemple 44, étape 1, produit de départ *	1
X	----- WO 94 27968 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 8 décembre 1994 * exemple 2, étape 2 *	1
X	----- EP 0 318 093 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 31 mai 1989 * exemple 3, étape 2; exemple 5, étape 1, produit de départ; exemple 9, étape 1, produit de départ; exemple 29, méthode B, étape 1 et 2 *	1
X	----- DE 34 05 395 A (TAMADA CHEMICAL CO. LTD.) 23 août 1984 * page 23, exemple 11; page 29, ligne 22 et 27 *	1
X	----- EP 0 219 307 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 22 avril 1987 voir exemple 11 ----- -/-	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/00701

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites. avec le cas echeant. l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
X	EP 0 206 751 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 30 décembre 1986 * exemple 35, étape 2; exemple 39, étape 5 et 6 ; exemple 71, étape 1 * ----	1
X	EP 0 725 063 A (CIBA-GEIGY AG) 7 août 1996 * exemple 1e et 2c * ----	1
X	EP 0 643 045 A (CIBA-GEIGY AG) 15 mars 1995 * exemple 2a, 3b, 6a, 7a, 10b, 11a, 12a, 13 c et d, 14a, 15a, 16b, 20c, 23d, 24a, 25c, 26c et 27c * -----	1

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} pas d'application se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No. PCT/ FR 98 /00701

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Revendications nos.: pas d'application

Eu égard à l'étendue extrême des revendications du type Markush, la recherche internationale a été effectuée en tenant dûment compte des Directives concernant la Recherche selon le PCT(PCT/GL2), C-III, paragraphe 2.1, 2.3 en combinaison avec 3.7 et de la règle 33.3 PCT, une attention particulière étant portée au concept inventif tel qu'illustré par les composés de formule XII (voir page 16).

La recherche internationale peut être considérée comme complète dans la mesure du possible et raisonnable, dans ce sens qu'elle a englobé l'objet des revendications dans son intégralité.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 98/00701

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 256180 A	24-02-1988	JP 1744958 C JP 4028234 B JP 61189988 A	25-03-1993 13-05-1992 23-08-1986
EP 286089 A	12-10-1988	CA 1332171 A DE 3866148 A JP 1199979 A US 4808584 A US 4853469 A CN 1019578 B	27-09-1994 19-12-1991 11-08-1989 28-02-1989 01-08-1989 23-12-1992
WO 9604246 A	15-02-1996	ES 2103180 A AU 3221995 A	16-08-1997 04-03-1996
WO 9602506 A	01-02-1996	AU 686820 B AU 2669695 A CA 2192478 A CN 1152915 A CZ 9603529 A EP 0773931 A FI 970143 A HU 76443 A JP 10504026 T PL 318106 A	12-02-1998 16-02-1996 01-02-1996 25-06-1997 15-10-1997 21-05-1997 14-01-1997 29-09-1997 14-04-1998 12-05-1997
WO 9427968 A	08-12-1994	US 5438141 A AU 6791294 A EP 0699188 A JP 9504777 T	01-08-1995 20-12-1994 06-03-1996 13-05-1997
EP 318093 A	31-05-1989	AU 2589688 A DK 655288 A JP 1955261 C JP 2138259 A JP 6086433 B PT 89075 A,B US 5104882 A US 5204358 A	01-06-1989 04-08-1989 28-07-1995 28-05-1990 02-11-1994 01-12-1988 14-04-1992 20-04-1993
DE 3405395 A	23-08-1984	JP 1647708 C	13-03-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 98/00701

Document brevet cite au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 3405395 A		JP 3011279 B JP 59152891 A GB 2136823 A,B US 4598150 A US 4820841 A	15-02-1991 31-08-1984 26-09-1984 01-07-1986 11-04-1989
EP 219307 A	22-04-1987	DK 487686 A JP 62093276 A	17-04-1987 28-04-1987
EP 206751 A	30-12-1986	CA 1338352 A DK 282986 A JP 62053967 A US 4962203 A	28-05-1996 24-02-1987 09-03-1987 09-10-1990
EP 725063 A	07-08-1996	AUCUN	
EP 643045 A	15-03-1995	AU 683481 B AU 7161794 A CA 2131644 A CN 1105991 A CZ 9402187 A FI 944120 A HU 70556 A JP 7179426 A NO 943336 A NZ 264420 A SK 107394 A US 5508408 A ZA 9406957 A	13-11-1997 23-03-1995 11-03-1995 02-08-1995 15-03-1995 11-03-1995 30-10-1995 18-07-1995 13-03-1995 25-06-1996 10-05-1995 16-04-1996 18-04-1995