

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-524349

(P2004-524349A)

(43) 公表日 平成16年8月12日(2004.8.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/53	A 6 1 K 31/53	4 C O 6 4
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/551	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 320 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-576233 (P2002-576233)	(71) 出願人	598006222
(86) (22) 出願日	平成14年3月22日 (2002.3.22)		アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月22日 (2003.9.22)		フランス国92160アントニー・アヴェニュー・レモン・アロン20
(86) 国際出願番号	PCT/FR2002/001005		
(87) 国際公開番号	W02002/076975	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開日	平成14年10月3日 (2002.10.3)		弁理士 高木 千嘉
(31) 優先権主張番号	01/03916	(74) 代理人	100080355
(32) 優先日	平成13年3月23日 (2001.3.23)		弁理士 西村 公佑
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	01/10370		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成13年8月2日 (2001.8.2)	(74) 代理人	100105290
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 三輪 昭次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 化学的誘導体および抗テロメラゼ剤としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、癌の治療、および極めて特別な活性メカニズムを有する新規な抗癌剤に関する。本発明はまた、新規な化合物およびヒトにおけるその治療的使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の一般式：

窒素含有芳香族環－NR₃－分配基－NR'₃－芳香族環

{式中、

・窒素含有芳香族環は、

基N(Ra)(Rb) [RaおよびRbは同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である]、およびキノリンまたはイソキノリン環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上の短鎖C1～C4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリン、または四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、またはベンズアミジン、または

10

ピリジン

であり、

・芳香族環は、

基N(Ra)(Rb) [RaおよびRbは同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である]、およびキノリンまたはイソキノリン環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上の短鎖C1～C4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリン、または四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

20

ベンズアミジン、または

ピリジン、または

ハロゲン基；C1～C4アルコキシ基；シアノ基；1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基；グアニル基；C1～C4アルキルチオ基；アミノ基、C1～C4アルキルアミノ基、各アルキル基がC1～C4のジアルキルアミノ基（アルキル部分是一緒になって、C3～C8環を形成してもよい）、ニトロ基；C1～C4アルキレンアミノ基；C2～C4アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環；

環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で、またはC1～C4アルキレンもしくはC2～C4アルケニレン基で場合により置換された少なくとも1個の環に存在する）

30

であり、

・R₃およびR'₃は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC1～C4アルキル基であり、

・分配基は、

- 上記で定義した芳香族環で、または基XR₁(R₂) [Xは、NR₁R₂を形成する窒素原子N、alkR₁R₂を形成する直鎖状または分枝鎖状のC1～C6アルキル基、OR₁を形成する酸素原子O、またはSR₁を形成する硫黄原子Sである] で場合により置換されたトリアジン基、

40

ここで、R₁およびR₂は同一であるかまたは異なり、水素原子；1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたC1～C8アルキル基；上記で定義した、場合により置換された芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたペラジニルまたはホモペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピリジニルもしくはペリジニル基またはペリジニル基；インダゾリル基；ナフチル基；ベンゾトリアゾール基；ベンゾイミダゾリル基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基；

50

それ自体がアルキル、フェニルアルキル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルから選択される１個または２個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基から選択され、

X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、R 1 および R 2 が同一である場合は両方とも水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、そして R 1 および R 2 が異なる場合は一方が水素および他方が非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、

あるいはまた、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、N、O または S から選択される１個または２個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の 3 ～ 6 員の単環式基または 8 ～ 10 員の二環式基を形成し、この基は場合により置換されている、

- トリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基である}

に相当することを特徴とする、DNA または RNA の G - 四重構造を結合する化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式に相当することを特徴とする、テロメアの G - 四重構造を結合する化合物。

【請求項 3】

R 1 および R 2 の一方または両方が、同一であるかまたは異なる１個またはそれ以上の基で場合により置換された C 1 ～ C 8 アルキル基であるときは、これらの基が次の基：それ自体がアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルフェニルアルキル、フェニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシカルボキシアルキル、アシル、ナフチル、フェニルおよびアルキルフェニル基から選択される１個または２個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基；トリアルキルアミノ基；ヒドロキシル基；C 1 ～ C 4 アルコキシ基；チオアルコキシ基；トリフルオロメチル基；アシル基；遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基；イミダゾリル基；C 1 ～ C 4 アルキルで場合により置換されたピロリジニル基；アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル基；モルホリニル基；ピリジル基；それ自体が C 1 ～ C 4 アルコキシ基、ハロゲン、または上記で定義したように場合により置換されたアミノ基から選択される１個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチル基もしくはフェニル基から選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

分配基が以下：

- 上記で定義した芳香族環で、または基 X R 1 (R 2) [X は、N R 1 R 2 を形成する窒素原子 N、a l k R 1 R 2 を形成する直鎖状または分枝鎖状の C 1 ～ C 6 アルキル基、O R 1 を形成する酸素原子 O、または S R 1 を形成する硫黄原子 S である] で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R 1 および R 2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ジアルコキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシカルボキシアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、ナフチルアミノ、フェニルアミノ、アシルアミノ、（アルキル）（フェニルアルキル）アミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、ヒドロキシル、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 チオアルコキシ、トリフルオロメチル、アシル、遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル、イミダゾリル、C 1 ～ C 4 アルキルで場合により置換されたピロリジニル、ピペリジル、アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピペラジニルおよびホモピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、または基 C 1 ～ C 4 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアル

10

20

30

40

50

キルアミノから選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチルもしくはフェニルから選択される、1 個またはそれ以上の基で場合により置換された C 1 ～ C 8 アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基；モルホリニル基；1 個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピリジニル基またはピペリジニル基；インダゾリル基；ナフチル基、ベンゾトリアソール基；1 個またはそれ以上のアルキル（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択され、

10

ここで、X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、R 1 および R 2 が同一である場合は両方とも水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、そして R 1 および R 2 が異なる場合は一方が水素および他方が非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではない、

あるいはまた、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、次の基：1 個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル；C 1 ～ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルおよび 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ピペリジル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルから選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジニルまたはピペリジニル；モルホリニル；チオモルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニルを形成する、または

20

- トリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基、

であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項 5】

ジアジン基が、ピリミジン類およびキナゾリン類であることを特徴とする、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

X R 1 (R 2) の X が N であるときは、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子、またはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはフェニルで場合により置換された C 1 ～ C 4 アルキル基であり、そして R 1 および R 2 の他方は請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項で R 1 および R 2 について定義したものから選択されるか、または R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、次の基から選択される環式基：アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル（アルコキシを有する）、イミダゾリルアミノアルキル、イミダゾリルアルキルアミノアルキル、イミダゾリルヒドロキシアルキルアミノアルキル、ピリジニルアルキル、ピリジニルアルキル、イミダゾピリジニルアルキル、ピロリジニルアルキル、1 個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニル基で場合により置換されたイミダゾリルアルキル、モルホリニルアルキル、アルキルもしくはヒドロキシアルキルで場合により置換されたベンゾイミダゾールアルキル、C 3 ～ C 8 シクロアルキル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピペリジニル、フリルカルボニル、フルフリルカルボニル、キノリルまたはイソキノリルから選択される、1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；C 1 ～ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル基；1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基または 1, 2, 3, 4-テトラ

40

50

ヒドロイソキノリニル基；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン基；アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ヒドロキシル、シクロアルキルアルキルおよびピペリジル基から選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジル基；ピペリジニルで場合により置換されたピペリジニル基；モルホリニルまたはチオモルホリニル基；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル基を形成することを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

下記の一般式：

窒素含有芳香族環－NR₃－分配基－NR'₃－芳香族環

10

{式中、窒素含有芳香族環、芳香族環、およびR₃およびR'₃は請求項1～6のいずれか1項に示した意味を有し、

そして分配基が、

- 基XR₁(R₂) [Xは、NR₁R₂を形成する窒素原子N、alkR₁R₂を形成する直鎖状または分枝鎖状のC₁～C₆アルキル基、OR₁を形成する酸素原子O、またはSR₁を形成する硫黄原子Sである] で場合により置換されたトリアジン基（ここで、R₁およびR₂は同一であるかまたは異なり、請求項1～6のいずれか1項に示した意味を有する）

- トリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基

である}

20

に相当することを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項8】

分配基が、

- 基XR₁(R₂) [Xは、NR₁R₂を形成するための窒素原子N、OR₁を形成するための酸素原子O、またはSR₁を形成するための硫黄原子Sである] で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R₁およびR₂は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C₁～C₄アルコキシ、アシル基、イミダゾリル基で、ピロリジニル基で、ピリジルもしくはフェニル基で場合により置換されたC₁～C₈アルキル；請求項1で定義した芳香族環；キヌクリジン基、C₁～C₄アルキルで場合により置換されたピロリジニル基またはピペリジル基から選択され、

30

R₁およびR₂が同一の場合は両方とも水素または非置換C₁～C₄アルキルではなく、そしてR₁およびR₂が異なる場合は一方が水素および他方が非置換C₁～C₄アルキルではなく、

またはそのほかに、XがNであるときは、R₁およびR₂はそれらが結合しているXと一緒にあって、1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル基を形成する、または

40

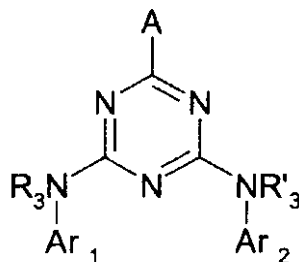
- トリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基、

であることを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項9】

下記の式（I）：

【化 1】



{式中、

10

Aは、基X R 1 (R 2)であり、ここで、Xは下記：

・ N R 1 R 2 [R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたC 1～C 8アルキル基；請求項1で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリジニルもしくはピペリジニル基またはピペリジニル基；インダゾリル基；ナフチル基；ベンゾトリアゾール基；ベンズイミダゾリル基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基；それ自体がアルキル、フェニルアルキル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基から選択される]、

20

ここで、X R 1 R 2がN R 1 R 2であるときは、R 1およびR 2が同一である場合は両方とも水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、そしてR 1およびR 2が異なる場合は一方が水素および他方が非置換C 1～C 4アルキルではなく、

あるいはまた、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の3～6員の単環式基または8～10員の二環式基を形成し、

30

・ 基O R 1またはS R 1 (R 1は上記と同じ意味を有するが、R 1は水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、または

・ 上記で定義したR 1、R 2で置換された、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、

- R 3およびR '3は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC 1～C 4アルキル基であり、

- A r 1およびA r 2は同一であるかまたは異なり、

* A r 1およびA r 2が同一であるときは、

・ 基N (R a) (R b) [R aおよびR bは同一であるかまたは異なり、水素またはC 1～C 4アルキル基である]、およびキノリンまたはイソキノリン環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上の短鎖C 1～C 4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリンモチーフ、または

40

・ 四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

・ ベンズアミジン、または

・ 4-位で結合しているか、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

* A r 1およびA r 2が異なるときは、

・ A r 1およびA r 2は両方とも、A r 1およびA r 2について上記で述べた可能性の一つであるか、または

50

・ $A r_1$ は上記の可能性の一つであり、そして $A r_2$ は

* ハロゲン基、C 1 ～ C 4 アルコキシ基、シアノ基、1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C 1 ～ C 4 アルキルチオ基、アミノ基、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ基、各アルキル基が C 1 ～ C 4 のジアルキルアミノ基、ニトロ基、C 1 ～ C 4 アルキレンアミノ基、(または) C 2 ～ C 4 アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、または C 1 ～ C 4 アルキル基で場合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環 (ただし、少なくとも 1 個のヘテロ原子は、1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で、または C 1 ～ C 4 アルキレンもしくは C 2 ～ C 4 アルケニレン基で場合により置換された少なくとも 1 個の環に存在する)

のと通りの基の一つを形成するための窒素、酸素もしくは硫黄原子、または C 1 ～ C 6 アルキル基である}

に相当することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの式 (I) の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項 10】

R 1 および R 2 の一方または両方が、同一であるかまたは異なる 1 個またはそれ以上の基で場合により置換された C 1 ～ C 8 アルキル基であるときは、これらの基は、それ自体がアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、フェニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシカルボキシアルキル、アシル、ナフチル、フェニルおよびアルキルフェニル基から選択される 1 個または 2 個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基；トリアルキルアミノ基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；チオアルコキシ基；トリフルオロメチル基；アシル基；遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基；イミダゾリル基；C 1 ～ C 4 アルキルで場合により置換されたピロリジニル基；アルキルもしくはフェニルアルキル (アルキルは C 1 ～ C 4 である) で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル基；モルホリニル基；ピリジル基；それ自体が C 1 ～ C 4 アルコキシ基、ハロゲン、または上記で定義したように場合により置換されたアミノ基から選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチル基もしくはフェニル基から選択されることを特徴とする、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

X R 1 (R 2) の X が N であるときは、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子であり、そして R 1 および R 2 の他方は請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項で R 1 および R 2 について定義したものから選択されるものであるか、または R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリニル、ジアゼピン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン基を形成し、これら全ての基は請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項で定義した 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されていることを特徴とする、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

A が、請求項 1 で定義した芳香族環、または基 X R 1 (R 2) [X は、N R 1 R 2 を形成する窒素原子 N、a l k R 1 R 2 を形成する直鎖状または分枝鎖状の C 1 ～ C 6 アルキル基、O R 1 を形成する酸素原子 O、または S R 1 を形成する硫黄原子 S である] であり、ここで、R 1 および R 2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルコキシアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシカルボキシアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、ナフチルアミノ、フェニルアミノ、アシルアミノ、(アルキル) (フェニルアルキル) アミノ、(フェニル) (アルキル) アミノ、(アルキルフェ

10

20

30

40

50

ニル) (アルキル) アミノ、ヒドロキシル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 チオアルコキシ、トリフルオロメチル、アシル、遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル、イミダゾリル、C 1 ~ C 4 アルキルで場合により置換されたピロリジニル、アルキルもしくはフェニルアルキル (アルキルは C 1 ~ C 4 である) で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、または基 C 1 ~ C 4 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチルもしくはフェニルから選択される、1 個またはそれ以上の基で場合により置換された C 1 ~ C 8 アルキル; 上記で定義した芳香族環; キヌクリジン基; それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル (アルキルは C 1 ~ C 4 である) で場合により置換されたピロリジニル基; それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基; モルホリニル基; 1 個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基 (アルキルは C 1 ~ C 4 である) で場合により置換されたピリジル基またはピペリジル基; インダゾリル基; ナフチル基、ベンゾトリアソール基; 1 個またはそれ以上のアルキル (アルキルは C 1 ~ C 4 である) で場合により置換されたピリミジニル基; アセナフテン基から選択され、

10

ここで、X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、R 1 および R 2 が同一である場合は両方とも水素または非置換 C 1 ~ C 4 アルキルではなく、そして R 1 および R 2 が異なる場合は一方が水素および他方が非置換 C 1 ~ C 4 アルキルではなく、

あるいはまた、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、次の基: 1 個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル; C 1 ~ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルまたはピリジルで場合により置換されたピロリジニル; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル

20

および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル; アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン; アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ピペリジル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルから選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジルまたはピペリジニル; モルホリニル; チオモルホリニル; アルキルで場合により置換されたイミダゾリニルを形成することを特徴とする、請求項 9 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

X R 1 (R 2) の X が N であるときは、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子、またはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはフェニル基で場合により置換された C 1 ~ C 4 アルキル基であり、そして R 1 および R 2 の他方は請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項で R 1 および R 2 について定義したものから選択されるものであるか、または R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル (アルコキシは C 1 ~ C 6 である)、イミダゾリルアミノアルキル、イミダゾリルアルキルアミノアルキル、イミダゾリルヒドロキシアルキルアミノアルキル、ピリジルアルキル、ピリジニルアルキル、イミダゾピリジニルアルキル、ピロリジニルアルキル、1 個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニル基で場合により置換されたイミダゾリルアルキル、モルホリニルアルキル、アルキルもしくはヒドロキシアルキルで場合により置換されたベンゾイミダゾールアルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピペリジル、フリルカルボニル、フルフリルカルボニル、キノリルまたはイソキノリルから選択される、1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基; C 1 ~ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル基; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基または 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基; アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジ

40

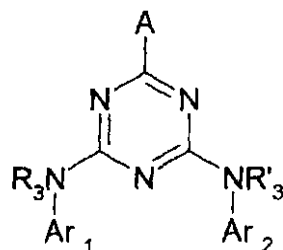
50

アゼピン基；アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ヒドロキシル、シクロアルキルアルキルおよびピペリジル基から選択される１個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジル基；ピペリジニルで場合により置換されたピペリジニル基；モルホリニルまたはチオモルホリニル基；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル基を形成することを特徴とする、請求項９に記載の化合物。

【請求項１４】

下記の式（Ⅰ）：

【化２】



10

{式中、

Aは、基X R 1 (R 2)であり、ここで、Xは下記：

・NR 1 R 2 [R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(フェニル)(アルキル)アミノ、(アルキルフェニル)(アルキル)アミノ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4チオアルコキシ、トリフルオロメチル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジルもしくはフェニルで場合により置換されたC 1～C 8アルキル；請求項１で定義した芳香族環；キヌクリジン基、基ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、またはC 1～C 4アルキルで場合により置換されたピペリジル基から選択される]、

20

ここでR 1およびR 2が同一である場合は両方とも水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、そしてR 1およびR 2が異なる場合は一方が水素および他方が非置換C 1～C 4アルキルではなく、

あるいはまた、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される１個または２個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の３～６員の単環式基または８～１０員の二環式基を形成する、

30

・基OR 1またはSR 1 (R 1は上記と同じ意味を有するが、R 1は水素または非置換C 1～C 4アルキルではない)、または

・上記で定義したR 1、R 2で置換された、１～６個の炭素原子を有するアルキル基、
- R 3およびR ' 3は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC 1～C 4アルキル基であり、

- Ar 1およびAr 2は同一であるかまたは異なり、

* Ar 1およびAr 2が同一であるときは：

・少なくとも１個の基N(R a)(R b) [R aおよびR bは同一であるかまたは異なり、水素またはC 1～C 4アルキル基である]、(または) １～４個の炭素原子を有する短鎖アルコキシもしくはアルキル基で場合により置換されたキノリンモチーフ、または

40

・四級形態の窒素原子を有するキノリン、または

・ベンズアミジン、または

・４一位で結合しているか、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

* Ar 1およびAr 2が異なるときは：

・Ar 1およびAr 2は両方とも、Ar 1およびAr 2について上記で述べた可能性の一つであるか、または

・Ar 1は上記の可能性の一つであり、そしてAr 2は

50

* ハロゲン基、C 1～C 4アルコキシ基、シアノ基、1個またはそれ以上のC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C 1～C 4アルキルチオ基、アミノ基、C 1～C 4アルキルアミノ基、各アルキル基がC 1～C 4のジアルキルアミノ基、ニトロ基、C 1～C 4アルキレンアミノ基、（または）C 2～C 4アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上のC 1～C 4アルキル基で、またはC 1～C 4アルキレンもしくはC 2～C 4アルケニレン基で場合により置換された少なくとも1個の環に存在する）

10

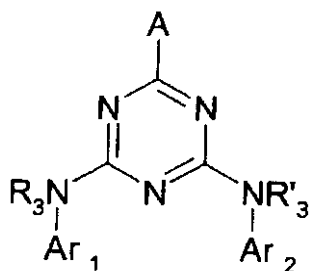
のとおり基の一つを形成するための窒素、酸素もしくは硫黄原子、またはC 1～C 6アルキル基である}

に相当することを特徴とする、請求項9に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの式（I）の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項15】

下記の式（I）：

【化3】



20

{式中、

Aは、基XR 1(R 2)であり、ここで、Xは下記：

・NR 1R 2 [R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4チオアルコキシ、トリフルオロメチル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジルもしくはフェニルで場合により置換されたC 1～C 8アルキル；請求項1で定義した芳香族環；キヌクリジン基、基ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、またはC 1～C 4アルキルで場合により置換されたピペリジル基から選択される]、

30

ここでR 1およびR 2が同一である場合は両方とも水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、そしてR 1およびR 2が異なる場合は一方は水素および他方は非置換C 1～C 4アルキルではなく、

あるいはまた、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の3～6員の単環式基または8～10員の二環式基を形成する、

40

・基OR 1またはSR 1（R 1は上記と同じ意味を有するが、R 1は水素または非置換C 1～C 4アルキルではない）、または

・上記で定義したR 1、R 2で置換された、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、

- R 3およびR ' 3は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC 1～C 4アルキル基であり、

- A r 1およびA r 2は同一であるかまたは異なり、

* A r 1およびA r 2が同一であるときは：

50

・少なくとも1個の基 $N(R_a)(R_b)$ [R_a および R_b は同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である]、(または) 1～4個の炭素原子を有する短鎖アルコキシもしくはアルキル基で場合により置換されたキノリンモチーフ、または

・四級形態の窒素原子を有するキノリン、または

・ベンズアミジン、または

・4一位で結合しているか、またはC1～C4アルキル基で場合により置換されたアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

* A_{r1} および A_{r2} が異なるときは：

・ A_{r1} および A_{r2} は両方とも、 A_{r1} および A_{r2} について上記で述べた可能性の一つであるか、または

10

・ A_{r1} は上記の可能性の一つであり、そして A_{r2} は

* ハロゲン基、C1～C4アルコキシ基、シアノ基、1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C1～C4アルキルチオ基、アミノ基、C1～C4アルキルアミノ基、各アルキル基がC1～C4のジアルキルアミノ基、ニトロ基、C1～C4アルキレンアミノ基、(または) C2～C4アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、またはC1～C4アルキル基で場合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環(ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で、またはC1～C4アルキレンもしくはC2～C4アルケニレン基で場合により置換された少なくとも1個の環に存在する)

20

のとおり、基の一つを形成するための窒素、酸素もしくは硫黄原子、またはC1～C6アルキル基である}

に相当することの特徴とする、請求項9に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの式(I)の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項16】

Aが、基 $X_{R1}(R2)$ であり、ここで、Xは下記：

・ $N_{R1}R2$ [ここで、 $R1$ および $R2$ は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(フェニル)(アルキル)アミノ、(アルキルフェニル)(アルキル)アミノ、C1～C4アルコキシで、基イミダゾリル、ピロリジニル、ピリジリルで、またはフェニル基で場合により置換されたC1～C8アルキル；請求項1で定義した芳香族環；キヌクリジン基、ピロリジニル基またはC1～C4アルキルで場合により置換されたピペリジリル基から選択され、

30

ここで $R1$ および $R2$ が同一である場合は両方とも水素または非置換C1～C4アルキルではなく、そして $R1$ および $R2$ が異なる場合は一方が水素および他方が非置換C1～C4アルキルではなく、

あるいはまた、XがNであるときは、 $R1$ および $R2$ は、それらが結合しているXと一緒にあって、ピペラジニル、ピペリジリル、ピロリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル基を形成する]、または

40

・基 O_{R1} または S_{R1} ($R1$ は上記と同じ意味を有するが、 $R1$ は水素または非置換C1～C4アルキルではない)

のとおり、 $N_{R1}R2$ を形成するための窒素原子N、 O_{R1} を形成するための酸素原子O、または S_{R1} を形成するための硫黄原子Sであることを特徴とする、請求項9～15のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーでも存在する。

【請求項17】

Aが $N_{R1}R2$ であるときは、 $R1$ および $R2$ のいずれか一方は水素原子であり、そして $R1$ および $R2$ の他方は $R1$ および $R2$ について定義したものから選択されるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アルキルもしくはピペリジリルで場合によ

50

り置換されたピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジルまたはモルホリニル基を形成することを特徴とする、請求項 9～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

$A r_1$ および $A r_2$ が、次の基：4-アミノ-もしくは4-メチルアミノ-もしくは4-ジメチルアミノキノリル、-イソキノリル、-キノリニウムまたは-イソキノリニウム（キノリル、イソキノリル、キノリニウムまたはイソキノリニウム環は、この環の炭素または窒素原子に結合した 1 個またはそれ以上のメチル基で場合により置換されている）；または 1 個またはそれ以上のハロゲン原子で場合により置換されたフェニルから選択される基であることを特徴とする、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

基 A が、
次の基：4-アミノ-もしくは4-メチルアミノ-もしくは4-ジメチルアミノキノリル、-イソキノリル、-キノリニウムまたは-イソキノリニウム（キノリル、イソキノリル、キノリニウムまたはイソキノリニウム環は、この環の炭素または窒素原子に結合した 1 個またはそれ以上のメチル基で場合により置換されている）；ピリジル；1 個またはそれ以上のハロゲン原子で、または基ピペラジニルもしくはアルキルピペラジニルで場合により置換されたフェニル；基アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C2～C4 アルコキシで、アルキルピペラジニルカルボニル、イミダゾリルもしくはピロリジニル基で、またはフェニル基で（これらの基において、アルキル基は 1～4 個の炭素原子を有する）置換された C1～C4 アルキル；ピロリジニル基；C1～C4 アルキル基で場合により置換されたピペリジル基；またはキヌクリジン基、
または、ピロリジニル基、モルホリノ基、または C1～C4 アルキルもしくはピペリジル基で場合により置換されたピペラジニル基、
または、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基 O-フェニル、O-ピリジルまたは O-アルキル
から選択される基で置換されたアミノ基であることを特徴とする、請求項 9～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

$A r_1$ および $A r_2$ が同一であるときは、
 $A r_1$ および $A r_2$ は、4-アミノ-もしくは4-メチルアミノ-もしくは4-ジメチルアミノキノリル、-イソキノリル、-キノリニウムまたは-イソキノリニウム（キノリル、イソキノリル、キノリニウムまたはイソキノリニウム環は、この環の炭素または窒素原子に結合した 1 個またはそれ以上のメチル基で場合により置換されている）であることを特徴とする、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

$A r_1$ および $A r_2$ が異なるときは、
 $A r_1$ は
・少なくとも 1 個の基 $N(R a)(R b)[R a$ および $R b$ は同一であるかまたは異なり、水素または C1～C4 アルキル基である]、または 1～4 個の炭素原子を有する短鎖アルコキシもしくはアルキル基で置換されたキノリンまたはイソキノリンモチーフ、または
・四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または
・ベンズアミジン（ただし、A がジエチルアミン、水素またはアミン基である場合を除く）、または
・4-位で結合しているか、またはアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

$A r_2$ は

* 上記で定義した環（ただし、異なるもの）、または

* ハロゲン、メトキシ、シアノ、カルボニルアミノ、グアニル、メチルチオ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリン、C1～C4 アルキレンアミノまたは C2～C

10

20

30

40

50

4 アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、

* 1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で、または C 1 ～ C 4 アルキレンもしくは C 2 ～ C 4 アルケニレン基で場合により置換されたキノリンもしくはイソキノリン、ベンズイミダゾール、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール、カルバゾール、キナゾリンまたはキノキサリン環

であることを特徴とする、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

A が、次の基：4-アミノ-もしくは4-メチルアミノ-もしくは4-ジメチルアミノキノリニルまたは-キノリニウム基（キノリニウム環はメチル基で場合により置換されている）；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、ピロリジニルもしくはピリジル基で置換された C 1 ～ C 4 アルキル基；またはキヌクリジン基、から選択される基で置換されたアミノ基であることを特徴とする、請求項 9 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 2 3】

A が、請求項 9 ～ 21 のいずれか 1 項で定義した 1 個またはそれ以上の基で置換されたアミノ基であるか、または請求項 9 ～ 21 のいずれか 1 項で定義した 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニル基であることを特徴とする、請求項 9 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

A が、基 O（もしくは S）-芳香族環、または基 O（もしくは S）-アルキルであり、アルキルが場合により置換されていることを特徴とする、請求項 9 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 2 5】

A が、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基 O-フェニル、O-ピリジル、O-ピリミジニルまたは O-アルキル、またはそのほかに基 S-フェニル、S-ピリジル、S-ピリミジニルまたは S-キノリニルであることを特徴とする、請求項 9 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

下記の生成物：

2, 4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-、（3-ジメチルアミノプロピル）アミノ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 1）、

30

2, 4, 6-トリス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 2）、

2, 4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 11）、

2, 4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（キヌクリジン-3-イル）アミノ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 17）、

2, 4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（1-メチルピペリジン-4-イル）-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 19）、

40

2, 4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（1-メチルピペラジン-4-イル）-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 20）、

2, 4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（ピリジン-4-イル）メチルアミノ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 27）、

2, 4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-フェノキシ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 29）、

2, 4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（3-ジメチルアミノプロピル）オキシ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 31）、

2, 4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（ピリジン-4-イル）オキシ-[1, 3, 5] トリアジン（実施例 32）、

50

2,4-ビス(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(フェニルメチル)オキシ-[1,3,5]トリアジン(実施例33)

に相当する請求項1または2に記載の化合物。

【請求項27】

下記の生成物：

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例1)、

2,4,6-トリス(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例2)、

2,4-ビス(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例11)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(1-メチルピペラジン-4-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例20)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(ピリジン-4-イル)オキシ-[1,3,5]トリアジン(実施例115)、

2,4-ビス(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(キノリン-2-イル)チオ-[1,3,5]トリアジン(実施例128)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-フェニル-[1,3,5]トリアジン(実施例134)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(2-ジプロピルアミノエチル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例137)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-{[1-2-(2-ヒドロキシエチル)オキシエチル]ピペラジン-4-イル}-[1,3,5]トリアジン(実施例141)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[2(S)-(ピロリジン-1-イル)メチルピロリジン-1-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例149)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(キノリン-2-イル)チオ-[1,3,5]トリアジン(実施例133)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(1-メチルホモピペラジン-4-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例135)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例136)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノ]-[1,3,5]トリアジン(実施例138)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-{1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピルホモピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例139)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例144)

に相当する請求項1または2に記載の化合物。

【請求項28】

下記の生成物：

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(1-メチルピペラジン-4-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例20)、

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(キノリン-2-イル)チオ-[1,3,5]トリアジン(実施例133)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(1-メチルホモピペラジン-4-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例135)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例136)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノ]-[1,3,5]トリアジン(実施例138)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-{1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピルホモピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例139)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例144)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例199)、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例200)、
、
2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[(イミダゾール-1-イル)メチル]アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例202)
に相当する請求項1または2のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項29】

活性成分として、請求項1または2に記載の生成物を含む医薬組成物。

【請求項30】

活性成分として、請求項26、27または28に記載の生成物を含む医薬組成物。

【請求項31】

テロメラーゼ阻害活性を有することを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項32】

抗癌活性を有することを特徴とする、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

ヒトに使用するための医薬品としての、請求項32に記載の化合物の使用。

【請求項34】

請求項1または2に記載の化合物、および別の抗癌性化合物からなる治療用組み合わせ。

【請求項35】

抗癌性化合物が、アルキル化剤、白金誘導体、抗生剤、抗微小細管剤、アントラサイクリン類、トポイソメラーゼI型およびII型、フルオロピリミジン類、シチジン類似体、アデノシン類似体、L-アスパラギナーゼ、ヒドロキシ尿素、トランス-レチノイン酸、スラミン、イリノテカン、トポテカン、デキストラゾキサン、アミフォスチン、ヘルセプチン、ならびに発情および男性ホルモンのような種々の酵素および化合物、および抗血管剤から選択されることを特徴とする、請求項34に記載の組み合わせ。

【請求項36】

請求項1または2に記載の化合物、および放射線からなる治療用組み合わせ。

【請求項37】

化合物または処置のそれぞれが、同時に、別個にまたは逐次的に投与されることを特徴とする、請求項34～36のいずれか1項に記載の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌治療、および極めて特異的な作用機構を有する新規な抗癌剤に関する。本発明はまた、新規な化合物ならびにヒトにおけるその治療的使用に関する。

【0002】

本発明は、デオキシリボ核酸（DNA）またはリボ核酸（RNA）の特定構造と相互作用する新規な非ヌクレオチド化合物の使用に関する。これらの新規化合物は、2個のアミノ芳香族基に結合した分配基（distribution agent）からなる。これらの新規化合物は、癌の処置において有用であり、そして特にテロメラーゼ阻害剤として作用する。これらは、G-四重構造（グアニン四量体）のDNAを安定化するのに有用である。これらのG-四重構造の安定化によるテロメラーゼの阻害作用を治療的に使用することは、細胞有糸分裂を終結させ、そして癌細胞のような急速分裂性細胞を死滅させ、そしてできる限り癌細胞の老化を誘導することである。

10

【0003】

本発明の化合物は、治療の観点からみて、テロメラーゼをブロックするという利点を有する。生物学的観点からみると、テロメラーゼは、細胞分裂中にテロメアの末端にある T A G G G 型の反復DNA配列（テロメア配列と呼ばれる）を付加を可能にさせる。この作用によって、テロメラーゼは細胞を不死にする。実際に、この酵素活性が存在しないと、細胞は、これを急速に老化させる100～150個の塩基を分裂ごとに失う。急速分裂性癌細胞が出現する間に、これらの細胞は、細胞分裂中に安定な長さに維持されるテロメアを有することが明らかになった。これらの癌細胞において、テロメラーゼは高度に活性化されること、そしてテロメラーゼがテロメアの末端にあるテロメア配列の反復モチーフを付加させ、従って癌細胞中のテロメアの長さを保存させることが明らかになった。場合によっては、85%を超える癌細胞がテロメラーゼの存在に関して陽性の試験結果を示した一方で、体細胞はこの特徴を示さなかったことが明らかになった。

20

【0004】

このように、テロメラーゼは癌細胞の処置に対して強く切望される標的である。テロメラーゼをブロックするための最初の明白なアプローチは、ヌクレオチド構造を使用することであった（Chenら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639）。先行技術で使用されてきた非ヌクレオチド化合物のなかで、ジアミノアントラキノン類（Sunら, J. Med. Chem. 40(14), 2113-6）、またはジエチルオキサジカルボシアニン類（Weelhouse R.T.ら, J. Am. Chem. Soc. 1998(120), 3261-2）を挙げることができる。

30

【0005】

特許WO 99/40087には、G-四重構造と相互作用する化合物の使用が記載されており、これらはペリレン化合物であり、および2個のヘテロ環を含めて少なくとも7個の環を有するカルボシアニン類である。

【0006】

まったく驚くべきことに、単純な構造が、化学的観点からみてずっと複雑でない構造と少なくとも同等の結果を得ることを可能にすることが明らかになった。意図する目的を果たす本発明の化合物、すなわちDNAまたはRNAのG-四重構造、特にテロメアのG-四重構造を結合し、これによってテロメラーゼ阻害活性を示す本発明の化合物は、下記の一般式：

40

窒素含有芳香族環-NR₃-分配基-NR'₃-芳香族環

{式中、

・窒素含有芳香族環は以下のものである：

基N(Ra)(Rb)〔RaおよびRbは同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である〕、およびキノリンまたはイソキノリン環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上の短鎖C1～C4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリン、または四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

50

ベンズアミジン、または
ピリジン、

・芳香族環は以下のものである：

基 N(R a)(R b) [R a および R b は同一であるかまたは異なり、水素または C 1 ～ C 4 アルキル基である]、およびキノリンまたはイソキノリン環の炭素または窒素原子に結合した 1 個またはそれ以上の短鎖 C 1 ～ C 4 アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも 1 個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリン、または四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

ベンズアミジン、または

ピリジン、または

ハロゲン基；C 1 ～ C 4 アルコキシ基；シアノ基；1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基；グアニル基；C 1 ～ C 4 アルキルチオ基；アミノ基、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ基、各アルキル基が C 1 ～ C 4 のジアルキルアミノ基（アルキル部分は一緒になって、C 3 ～ C 8 環を形成してもよい）、ニトロ基；C 1 ～ C 4 アルキレンアミノ基；C 2 ～ C 4 アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環；

環当たり 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも 1 個のヘテロ原子は、1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で、または C 1 ～ C 4 アルキレンもしくは C 2 ～ C 4 アルケニレン基で場合により置換された少なくとも 1 個の環に存在する）、

【0007】

・R₃ および R'₃ は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素または C 1 ～ C 4 アルキル基であり、

・分配基は以下のものである：

- 上記で定義した芳香族環で、または基 X R 1 (R 2) [X は、N R 1 R 2 を形成する窒素原子 N、a l k R 1 R 2 を形成する直鎖状または分枝鎖状の C 1 ～ C 6 アルキル基、O R 1 を形成する酸素原子 O、または S R 1 を形成する硫黄原子である] で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R 1 および R 2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；1 個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換された C 1 ～ C 8 アルキル基；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；モルホリニル基；1 個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピリジニル基またはペリジニル基；インダゾリル基；ナフチル基；ベンゾトリアゾール基；ベンゾイミダゾリル基；1 個またはそれ以上のアルキル（アルキルは C 1 ～ C 4 である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択される、

X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他

またはそのほかに、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、N、O または S から選択される 1 個または 2 個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の 3 ～ 6 員の単環式基または 8 ～ 10 員の二環式基を形成する、

- トリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基}

に相当する化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0008】

本発明の主題は、下記の一般式：

10

20

30

40

50

窒素含有芳香族環－NR₃－分配基－NR'₃－芳香族環

{式中、

・窒素含有芳香族環は以下のものである：

基N(Ra)(Rb) [RaおよびRbは同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である]、および短鎖C1～C4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリン、または四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、またはベンズアミジン、またはピリジン、

・芳香族環は以下のものである：

基N(Ra)(Rb) [RaおよびRbは同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である]、および短鎖C1～C4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリン、または四級形態の窒素原子を有するキノリン、またはベンズアミジン、またはピリジン、または

ハロゲン基；C1～C4アルコキシ基；シアノ基；1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基；グアニル基；C1～C4アルキルチオ基；アミノ基、C1～C4アルキルアミノ基、各アルキル基がC1～C4のジアルキルアミノ基（アルキル部分は一緒になって、C3～C8環を形成してもよい）、ニトロ基；C1～C4アルキレンアミノ基；C2～C4アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環；

環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で、またはC1～C4アルキレンもしくはC2～C4アルケニレン基で場合により置換された少なくとも1個の環に存在する）、

【0009】

・R₃およびR'₃は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC1～C4アルキル基であり、

・分配基は以下のものである：

- 上記で定義した芳香族環で、または基XR₁(R₂) [Xは、NR₁R₂を形成する窒素原子N、alkR₁R₂を形成する直鎖状または分枝鎖状のC1～C6アルキル基、OR₁を形成する酸素原子O、またはSR₁を形成する硫黄原子である] で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R₁およびR₂は同一であるかまたは異なり、水素原子；1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたC1～C8アルキル基；上記で定義した、場合により置換された芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピリジニルもしくはピペリジニル基またはピペリジニル基；インダゾリル基；ナフチル基；ベンゾトリアゾール基；ベンゾイミダゾリル基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基；それ自体がアルキル、フェニルアルキル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基から選択される、

XR₁R₂がNR₁R₂であるときは、同一であるR₁およびR₂は両方とも水素または非置換C1～C4アルキルではなく、そして異なるR₁およびR₂は一方が水素および他方が非置換C1～C4アルキルではない、と解するものとする、

10

20

30

40

50

またはそのほかに、XがNまたはアルキルであるときは、R₁およびR₂はそれらが結合しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の3～6員の単環式基または8～10員の二環式基を形成する、

- トリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基}

に相当することを特徴とする上記で定義した化合物、またはその塩の一つであって、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステロマーである。

【0010】

本発明の化合物のうち、R₁およびR₂の一方または両方が、同一であるかまたは異なる1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC₁～C₈アルキル基であるときは、これらの基が次の基：それ自体がアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルフェニルアルキル、フェニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシカルボキシアルキル、アシル、ナフチル、フェニルおよびアルキルフェニル基から選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基；トリアルキルアミノ基；ヒドロキシル基；C₁～C₄アルコキシ基；チオアルコキシ基；トリフルオロメチル基；アシル基；遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基；イミダゾリル基；C₁～C₄アルキルで場合により置換されたピロリジニル基；アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC₁～C₄である）で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル基；モルホリニル基；ピリジル基；それ自体がC₁～C₄アルコキシ基、ハロゲン、または上記で定義したように場合により置換されたアミノ基から選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチル基もしくはフェニル基から選択されることを特徴とする、上記で定義した化合物を挙げることができる。

【0011】

本発明の化合物のうち、分配基が以下のもの：

- 上記で定義した芳香族環で、または基X R₁ (R₂) [Xは、N R₁ R₂を形成する窒素原子N、a l k R₁ R₂を形成する直鎖状または分枝鎖状のC₁～C₆アルキル基、O R₁を形成する酸素原子O、またはS R₁を形成する硫黄原子である]で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R₁およびR₂は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ジアルコキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシカルボキシアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、ナフチルアミノ、フェニルアミノ、アシルアミノ、（アルキル）（フェニルアルキル）アミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、ヒドロキシル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄チオアルコキシ、トリフルオロメチル、アシル、遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル、イミダゾリル、C₁～C₄アルキルで場合により置換されたピロリジニル、ピペリジル、アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC₁～C₄である）で場合により置換されたピペラジニルおよびホモピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、または基C₁～C₄アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチルもしくはフェニルから選択される、1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC₁～C₈アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC₁～C₄である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC₁～C₄である）で場合により置換されたピリジル基またはピペリジル基；インダゾリル基；ナフチル基、ベンゾトリアソール基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC₁～C₄である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択される、

X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1 ~ C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他方が非置換 C 1 ~ C 4 アルキルではない、と解するものとする、

またはそのほかに、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、次の基を形成する：1 個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル；C 1 ~ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルおよび 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ピペリジル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルから選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジルまたはピペリジニル；モルホリニル；チオモルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル、

- またはトリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基、に相当することを特徴とする上記で定義した化合物、またはその塩の一つを挙げることができる、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0012】

本発明の化合物のうち、X R 1 (R 2) の X が N であるときは、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子、またはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはフェニルで場合により置換された C 1 ~ C 4 アルキル基であり、そして R 1 および R 2 の他方は請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で R 1 および R 2 について定義したものから選択されるようなものであるか、または R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、次の基から選択される環式基：アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル（アルコキシは、である）、イミダゾリルアミノアルキル、イミダゾリルアルキルアミノアルキル、イミダゾリルヒドロキシアルキルアミノアルキル、ピリジルアルキル、ピリジニルアルキル、イミダゾピリジニルアルキル、ピロリジニルアルキル、1 個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニル基で場合により置換されたイミダゾリルアミノアルキル、モルホリニルアルキル、1 個またはそれ以上のアルキルもしくはヒドロキシアルキルで場合により置換されたベンゾイミダゾールアルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピペリジル、フリルカルボニル、フルフリルカルボニル、キノリルまたはイソキノリルから選択される、1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；C 1 ~ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル基；1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基または 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン基；アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ヒドロキシル、シクロアルキルアルキルおよびピペリジル基から選択される 1 個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジル基；ピペリジニルで場合により置換されたピペリジニル基；モルホリニルまたはチオモルホリニル基；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル基を形成するようなものであることを特徴とする、上記で定義した化合物を挙げることができる。

【0013】

上記で定義した化合物のうち、R 1 および R 2 の一方または両方が、同一であるかまたは異なる 1 個またはそれ以上の基で場合により置換された C 1 ~ C 8 アルキル基であるときは、これらの基は、それ自体がアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、フェニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシカルボキシアルキル、アシル、ナフチ

ル、フェニルおよびアルキルフェニル基から選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基；トリアルキルアミノ基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；チオアルコキシ基；トリフルオロメチル基；アシル基；遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル基；イミダゾリル基；C 1～C 4アルキルで場合により置換されたピロリジニル基；アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル基；モルホリニル基；ピリジル基；それ自体がC 1～C 4アルコキシ基、ハロゲン、または上記で定義したように場合により置換されたアミノ基から選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチル基もしくはフェニル基から選択されることを特徴とする化合物を挙げることができる。

10

【0014】

上記で定義した化合物のうち、特に、
分配基が以下のもの：

- 上記で定義した芳香族環で、または基X R 1 (R 2) [Xは、N R 1 R 2を形成する窒素原子N、a l k R 1 R 2を形成する直鎖状または分枝鎖状のC 1～C 6アルキル基、O R 1を形成する酸素原子O、またはS R 1を形成する硫黄原子である]で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ジアルコキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシカルボキシアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウム、ナフチルアミノ、フェニルアミノ、アシルアミノ、（アルキル）（フェニルアルキル）アミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、ヒドロキシル、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4チオアルコキシ、トリフルオロメチル、遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシル、C 1～C 4アルキルで場合により置換されたピロリジニル、ピペリジル、アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、または基C 1～C 4アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチルもしくはフェニルから選択される、1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC 1～C 8アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリジル基またはピペリジル基；インダゾリル基；ナフチル基、ベンゾトリアソール基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択される、

20

30

【0015】

X R 1 R 2がN R 1 R 2であるときは、同一であるR 1およびR 2は両方とも水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、そして異なるR 1およびR 2は一方が水素および他

40

またはそのほかに、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合しているXと一緒にあって、次の基を形成する：1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピペラジニル；C 1～C 4アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシもしくはアルコキシアルキル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルで場合により置換されたピペリジル；モルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル、

- またはトリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基、

50

に相当することを特徴とする化合物、またはその塩の一つを挙げることができ、これらの化合物は全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0016】

上記で定義した化合物のうち、 $XR_1(R_2)$ の X が N であるときは、 R_1 および R_2 のいずれか一方は水素原子、またはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはフェニルで場合により置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、そして R_1 および R_2 の他方は請求項1～8のいずれか1項で R_1 および R_2 について定義したものから選択されるようなものであるか、または R_1 および R_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル（アルコキシは、である）、ピロリジニルアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピペリジル、フリルカルボニル、フルフリルカルボニル、キノリル； $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシもしくはアルコキシアルキル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルで場合により置換されたピペリジル；モルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニルを形成するようなものであることを特徴とする化合物を挙げることができる。

10

20

【0017】

本発明の主題は、上記で定義した一般式に相当することを特徴とする、テロメアのG-四重構造を結合する化合物である。

【0018】

従って、本発明は、下記の一般式：

窒素含有芳香族環- NR_3 -分配基- NR'_3 -芳香族環

{式中、

・窒素含有芳香族環は以下のものである：

少なくとも1個の基 $N(R_a)(R_b)$ [R_a および R_b は同一であるかまたは異なり、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基である]、（または）短鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたはアルキル基で場合により置換されたキノリン、または

30

四級形態の窒素原子を有するキノリン、または

ベンズアミジン、または

ピリジン、

・芳香族環は以下のものである：

基 $N(R_a)(R_b)$ [R_a および R_b は同一であるかまたは異なり、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキル基である]、（または）短鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたはアルキル基で場合により置換されたキノリン、または

四級形態の窒素原子を有するキノリン、または

ベンズアミジン、または

40

ピリジン、または

ハロゲン基； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基；シアノ基；1個またはそれ以上の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基；グアニル基； $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基；アミノ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ基、各アルキル基が $C_1 \sim C_4$ のジアルキルアミノ基（アルキル部分と一緒にあって、 $C_3 \sim C_8$ 環を形成してもよい）、ニトロ基； $C_1 \sim C_4$ アルキレンアミノ基； $C_2 \sim C_4$ アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環；

環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上の $C_1 \sim C_4$ アルキル基で、または $C_1 \sim C_4$ アルキレンもしくは $C_2 \sim C_4$ アルケニレン基で場合により置換された

50

少なくとも 1 個の環に存在する)、

【0019】

・ R₃ および R'₃ は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素または C 1 ~ C 4 アルキル基であり、

・ 分配基は以下のもの：

- 基 X R 1 (R 2) [X は、N R 1 R 2 を形成する窒素原子 N、a l k R 1 R 2 を形成する直鎖状または分枝鎖状の C 1 ~ C 6 アルキル基、O R 1 を形成する酸素原子 O、または S R 1 を形成する硫黄原子である] で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、R 1 および R 2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(フェニル) (アルキル) アミノ、(アルキルフェニル) (アルキル) アミノ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 チオアルコキシ、トリフルオロメチル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジルまたはフェニルで場合により置換された C 1 ~ C 8 アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基、基ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、C 1 ~ C 4 アルキルで場合により置換された基ピペリジルから選択される、

同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1 ~ C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他方が非置換 C 1 ~ C 4 アルキルではない、と解するものとする、

またはそのほかに、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、N、O または S から選択される 1 個または 2 個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の 3 ~ 6 員の単環式基または 8 ~ 10 員の二環式基を形成する、

- またはトリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基}

に相当することの特徴とする上記で定義した化合物、またはその塩の一つに関し、これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0020】

上記の式の目的のために、窒素含有芳香族環は、少なくとも 1 個の窒素原子を含むヘテロ環、または環中にヘテロ原子を含まないが、環に結合した炭化水素鎖中に少なくとも 1 個の窒素原子を含む芳香族基、例えばグアニジノまたはグアニル鎖などを意味すると理解される。

【0021】

芳香族環は、特に、上記で定義したとおりの、かつ場合により上記で示したように置換されたキナリジン、キノリン、ベンズアミジン、ピリジンおよびフェニル基である。

【0022】

上記で定義したジアルキルアミノ基のアルキル部分を形成できる C 3 ~ C 8 環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはアゼピン環を挙げることができる。

【0023】

上記および下記の生成物において、化学基は、当業者によって用いられる文献に見出されるそれらの普通の意味を有し、特に以下の定義に相当する：

- アルキル基という用語は、直鎖状または分枝鎖状基、特にメチル、エチ、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、そしてまた、ヘプチル、オクチル、ノニルおよびデシル基、およびそれらの直鎖状または分枝鎖状の位置異性体を示す。

- アルコキシ基という用語は、直鎖状または分枝鎖状基、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、直鎖状、二級または三級のブトキシ、ペントキシまたはヘキソキシ基、およびそれらの直鎖状または分枝鎖状の位置異性体を示す。

- ハロゲン原子という用語は、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素、特に塩素およびフッ素原子を示す。

10

20

30

40

50

- シクロアルキルという用語は、シクロヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、そしてまた、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基を示す。
- アルキルフェニルという用語は、1個またはそれ以上の上記で定義した直鎖状または分枝鎖状アルキル基、好ましくは4個以下の炭素原子を有するもので置換されたフェニル基を示す。
- NH(a l k)およびN(a l k)(a l k)という用語は、それぞれ1個または2個のアルキル基で置換されたアミノ基を意味し、このようなアルキル基は直鎖状または分枝鎖状であり、好ましくは4個以下の炭素原子を有する。
- アシルアミノという用語は、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(a l k)$ および $-C(O)-N(a l k)(a l k)$ 基を示し、ここで、NH(a l k)およびN(a l k)(a l k)基は上記で示した意味を有する。
- アシルという用語は、 $R-C(O)-$ 基を示し、ここで、Rは水素原子、8個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基、または飽和または不飽和の炭素環式、またはヘテロ環式基、例えば上記で定義した芳香族または非芳香族環から選択されるものを示す：従って、アシルという用語は、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ベンゾイル、ピロリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、フリルカルボニルまたはフルフリルカルボニル基を示す。

10

【0024】

式(I)の生成物のカルボキシ基、当業者に公知の種々の基で塩形成またはエステル化されていてよく、それらのうち、例えば下記のことを挙げることができる：

20

- 塩形成化合物のうち、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウムまたはアンモニウム等価物など、または有機塩基、例えばメチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、エタノールアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、モルホリン、ベンジルアミン、プロカイン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、N-メチルグルカミン、
- エステル化化合物のうち、アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどを形成するためのアルキル基、これらのアルキル基は、例えばハロゲン原子、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アミノまたはアリール基から選択される基で置換されていることができる(例えばクロロメチル、メトキシメチル、プロピオニルメチル、メチルチオメチル、ジメチルアミノエチル、ベンジルまたはフェネチル基の場合のように)。

30

【0025】

無機酸または有機酸と式(I)の生成物との付加塩は、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸およびアスコルビン酸、アルキルモノスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸など、アルキルジスルホン酸、例えばメタンジスルホン酸、アルファ、ベータ-エタンジスルホン酸など、アリールスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸など、およびアリールジスルホン酸を用いて形成される塩であってよい。

40

【0026】

式(I)の生成物の製薬上許容される塩は、特に有用な無毒性塩であり：式(I)の生成物の上記で定義したこのような塩は、当業者に公知の常法により、例えば式(I)の化合物を溶剤または分散剤の中ですルホン酸もしくは無機酸または塩基と結合させるか、または別の塩からカチオンまたはアニオンを交換することによって得ることができる。

【0027】

立体異性は、その広い範囲内で、同一の構造式を有するが種々の基が空間的に異なるように配置されている化合物であると、特に一置換シクロヘキサン類(置換基はアキシャルま

50

たはエカトリアルの位置をとりうる)、およびエタン誘導体の種々の可能な回転立体配座であると定義できる、と言い換えることができる。それでも、二重結合または環のいずれかに結合した置換基の異なる空間的配置による、別の型の立体異性があり、これはしばしば幾何異性またはシーストランス異性と呼ばれる。立体異性という用語は、本願においてはその最も広い意味で用いられ、従って上記の全ての化合物を包含する。

【0028】

本発明の主題は、特に、分配基が以下のもの：

- 基 $X R_1 (R_2)$ [Xは、 $N R_1 R_2$ を形成するための窒素原子N、O R_1 を形成するための酸素原子O、またはS R_1 を形成するための硫黄原子である] で場合により置換されたトリアジン基、

ここで、 R_1 および R_2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(フェニル)(アルキル)アミノ、(アルキルフェニル)(アルキル)アミノ、C1～C4アルコキシで、基ピロリジニル、ピリジニルで、またはフェニル基で場合により置換されたC1～C8アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基、ピロリジニル基またはC1～C4アルキルで場合により置換されたピペリジル基から選択される、

同一である R_1 および R_2 は両方とも水素または非置換C1～C4アルキルではなく、そして異なる R_1 および R_2 は一方が水素および他方が非置換C1～C4アルキルではない、と解するものとする、

またはそのほかに、XがNまたはアルキルであるときは、 R_1 および R_2 はそれらが結合しているXと一緒にあって、ピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル基を形成する、

- またはトリアジンと同じ基で場合により置換されたジアジン基、

に相当することを特徴とする、上記で定義した化合物、

またはその塩の一つであって、

これらの化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0029】

本発明の主題は、特に、ジアジン基がピリミジン類またはキナゾリン類であることを特徴とする、上記で定義した化合物である。

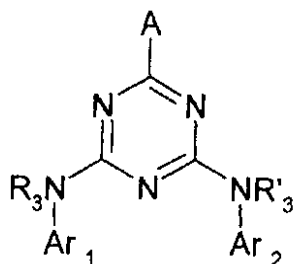
【0030】

本発明の主題は、より具体的には、 $X R_1 (R_2)$ のXがNであるときは、 R_1 および R_2 のいずれか一方は水素原子および R_1 および R_2 の他方は R_1 および R_2 について定義したものから選択されるか、または R_1 および R_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジルまたはモルホリノ基を形成することを特徴とする、上記で定義した化合物である。

【0031】

本発明の主題は、特に、下記の式(I)：

【化1】



{式中、

Aは、基 $X R_1 (R_2)$ であり、ここで、Xは以下の基の一つを形成するための窒素、酸素

もしくは硫黄原子、またはC 1～C 6アルキル基である：

・NR 1R 2 [R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたC 1～C 8アルキル基；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリジニルもしくはピペリジニル基またはピペリジニル基；インダゾリル基；ナフチル基；ベンゾトリアゾール基；ベンズイミダゾリル基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基；それ自体がアルキル、フェニルアルキル、アルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基から選択される]、

10

XR 1R 2がNR 1R 2であるときは、同一であるR 1およびR 2は両方とも水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、そして異なるR 1およびR 2は一方が水素および他方が非置換C 1～C 4アルキルではない、と解するものとする、

またはそのほかに、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の3～6員の単環式基または8～10員の二環式基を形成し、

20

・基OR 1またはSR 1（R 1は上記と同じ意味を有するが、R 1は水素または非置換C 1～C 4アルキルではない、と解するものとする）、または

・上記で定義したR 1、R 2で置換された、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、

【0032】

- R₃およびR'₃は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC 1～C 4アルキル基であり、

- Ar₁およびAr₂は同一であるかまたは異なり、

* Ar₁およびAr₂が同一であるときは：

・基N(R a)(R b) [R aおよびR bは同一であるかまたは異なり、水素またはC 1～C 4アルキル基である]、およびキノリンまたはイソキノリン環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上の短鎖C 1～C 4アルコキシまたはアルキル基から選択される少なくとも1個の基で場合により置換されたキノリンまたはイソキノリンモチーフ、または

30

・四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

・ベンズアミジン、または

・4一位で結合しているか、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

【0033】

* Ar₁およびAr₂が異なるときは：

40

・Ar₁およびAr₂は両方とも、Ar₁およびAr₂について上記で述べた可能性の一つであるか、または

・Ar₁は上記の可能性の一つであり、そしてAr₂は

* ハロゲン基、C 1～C 4アルコキシ基、シアノ基、1個またはそれ以上のC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C 1～C 4アルキルチオ基、アミノ基、C 1～C 4アルキルアミノ基、各アルキル基がC 1～C 4のジアルキルアミノ基、ニトロ基、C 1～C 4アルキレンアミノ基、（または）C 2～C 4アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（

50

ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で、またはC1～C4アルキレンもしくはC2～C4アルケニレン基で場合により置換された少なくとも1個の環に存在する）である}

に相当することの特徴とする、上記で定義した化合物、またはその塩の一つに関し、これらの式(I)の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0034】

上記で定義した式(I)の化合物のうち、R1およびR2の一方または両方が、同一であるかまたは異なる1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC1～C8アルキル基であるときは、これらの基は、それ自体がアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、フェニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロシカルボキシアルキル、アシル、ナフチル、フェニルおよびアルキルフェニル基から選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基；トリアルキルアミノ基；ヒドロキシ基；アルコキシ基；チオアルコキシ基；トリフルオロメチル基；アシル基；遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシ基；イミダゾリル基；C1～C4アルキルで場合により置換されたピロリジニル基；アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル基；モルホリニル基；ピリジニル基；それ自体がC1～C4アルコキシ基、ハロゲン、または上記で定義したように場合により置換されたアミノ基から選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチル基もしくはフェニル基から選択されることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0035】

上記で定義した式(I)の化合物のうち、特に、XR1(R2)のXがNであるときは、R1およびR2のいずれか一方は水素原子であり、そしてR1およびR2の他方はR1およびR2について上記で定義したものから選択されるようなものであるか、またはR1およびR2はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリニル、ジアゼピン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを形成するようなものであり、これら全ての基は上記で定義した基で場合により置換されていることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0036】

上記で定義した式(I)の化合物のうち、特に、Aが、上記で定義した芳香族環、または基XR1(R2)〔Xは、NR1R2を形成する窒素原子N、alkR1R2を形成する直鎖状または分枝鎖状のC1～C6アルキル基、OR1を形成する酸素原子O、またはSR1を形成する硫黄原子である〕であり、

ここで、R1およびR2は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルコキシアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロシカルボキシアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、ナフチルアミノ、フェニルアミノ、アシルアミノ、（アルキル）（フェニルアルキル）アミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、ヒドロキシ基、C1～C4アルコキシ、C1～C4チオアルコキシ、トリフルオロメチル、アシル、遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボキシ基、イミダゾリル、C1～C4アルキルで場合により置換されたピロリジニル、アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピペリジルおよびピペラジニル、モルホリニル、ピリジニル、または基C1～C4アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチルもしくはフェニルから選択される、1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC1～C8アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シ

クロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピリジル基またはピペリジル基；インダゾリル基；ナフチル基、ベンゾトリアソール基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC1～C4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択され、

【0037】

X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他方が非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではない、と解するものとし、

またはそのほかに、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、次の基：1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル；C 1 ～ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルから選択される1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピロリジニル；1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ピペリジル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジニルまたはピペリジニル；モルホリニル；チオモルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニルを形成することを特徴とする化合物を挙げることができる。

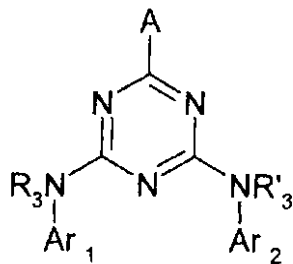
【0038】

上記で定義した式 (I) の化合物のうち、特に、X R 1 (R 2) の X が N であるときは、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子、またはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはフェニル基で場合により置換された C 1 ～ C 4 アルキル基であり、そして R 1 および R 2 の他方は請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項で R 1 および R 2 について定義したものから選択されるようなものであるか、または R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル（アルコキシは C 1 ～ C 6 である）、イミダゾリルアミノアルキル、イミダゾリルアルキルアミノアルキル、イミダゾリルヒドロキシアルキルアミノアルキル、ピリジルアルキル、ピリジニルアルキル、イミダゾピリジニルアルキル、ピロリジニルアルキル、1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニル基で場合により置換されたイミダゾリルアミノアルキル、モルホリニルアルキル、アルキルもしくはヒドロキシアルキルで場合により置換されたベンゾイミダゾールアルキル、C 3 ～ C 8 シクロアルキル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピペリジル、フリルカルボニル、フルフリルカルボニル、キノリルまたはイソキノリルから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニルまたはホモピペラジニル基；C 1 ～ C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキル、ピリジニルおよびピリジルで場合により置換されたピロリジニル基；1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル基または1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル基；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン基；アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ピロリルアルキル、ピペリジニル、ヒドロキシル、シクロアルキルアルキルおよびピペリジル基から選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジニル基；ピペリジニルで場合により置換されたピペリジニル基；モルホリニルまたはチオモルホリニル基；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル基を形成するようなものであることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0039】

本発明は、特に、下記の：

【化 2】



10

{式中、

Aは、基X R 1 (R 2)であり、ここで、Xは以下の基の一つを形成するための窒素、酸素もしくは硫黄原子、またはC 1～C 6アルキル基である：

・NR 1 R 2 [R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたC 1～C 8アルキル基；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリジルもしくはピペリジニル基またはピペリジル基；インダゾリル基；ナフチル基；ベンゾトリアゾール基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択される]、

20

X R 1 R 2がNR 1 R 2であるときは、同一であるR 1およびR 2は両方とも水素または非置換C 1～C 4アルキルではなく、そして異なるR 1およびR 2は一方が水素および他方が非置換C 1～C 4アルキルではない、と解するものとする、

またはそのほかに、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される1個または2個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の3～6員の単環式基または8～10員の二環式基を形成し、この基は場合により置換されている、

30

・基OR 1またはSR 1（R 1は上記と同じ意味を有するが、R 1は水素または非置換C 1～C 4アルキルではない、と解するものとする）、または

・上記で定義したR 1、R 2で置換された、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、

【0040】

- R 3およびR ' 3は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC 1～C 4アルキル基であり、

- A r 1およびA r 2は同一であるかまたは異なり、

* A r 1およびA r 2が同一であるときは：

・少なくとも1個の基N(R a)(R b) [R aおよびR bは同一であるかまたは異なり、水素またはC 1～C 4アルキル基である]、（または）1～4個の炭素原子を有する短鎖アルコキシまたはアルキル基で場合により置換されたキノリンモチーフ、または

40

・四級形態の窒素原子を有するキノリン、または

・ベンズアミジン、または

・4一位で結合しているか、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

* A r 1およびA r 2が異なるときは：

・A r 1およびA r 2は両方とも、A r 1およびA r 2について上記で述べた可能性の一つであるか、または

・A r 1は上記の可能性の一つであり、そしてA r 2は

* ハロゲン基、C 1～C 4アルコキシ基、シアノ基、1個またはそれ以上のC 1～C 4ア

50

ルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C 1～C 4 アルキルチオ基、アミノ基、C 1～C 4 アルキルアミノ基、各アルキル基がC 1～C 4 のジアルキルアミノ基、ニトロ基、C 1～C 4 アルキレンアミノ基、（または）C 2～C 4 アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、またはC 1～C 4 アルキル基で場合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり0～2個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも1個のヘテロ原子は、1個またはそれ以上のC 1～C 4 アルキル基で、またはC 1～C 4 アルキレンもしくはC 2～C 4 アルケニレン基で場合により置換された少なくとも1個の環に存在する）である}

に相当することを特徴とする、上記で定義した式（I）の化合物、またはその塩の一つに
関し、これらの式（I）の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマ
ーおよびジアステレオマーである。

【0041】

本発明は、特に、R 1およびR 2の一方または両方が、同一であるかまたは異なる1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC 1～C 8 アルキル基であるときは、これらの基は、それ自体がアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、フェニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシカルボキシアルキル、アシル、ナフチル、フェニルおよびアルキルフェニル基から選択される1個または2個の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたアミノ基；トリアルキルアミノ基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；チオアルコキシ基；トリフルオロメチル基；遊離の、塩形成、エステル化またはアミ
ド化されたカルボキシル基；C 1～C 4 アルキルで場合により置換されたピロリジニル基
；アルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換
されたピペラジニル基；モルホリニル基；ピリジル基；それ自体がC 1～C 4 アルコキシ
基、ハロゲン、または上記で定義したように場合により置換されたアミノ基から選択され
る1個またはそれ以上の基で場合により置換されたナフチル基もしくはフェニル基から選
択されることを特徴とする、上記で定義した化合物を挙げることができる。

【0042】

従って、本発明は、X R 1 (R 2)のXがNであるときは、R 1およびR 2のいずれか一方は水素原子であり、そしてR 1およびR 2の他方はR 1およびR 2について上記で定義した
ものから選択されるようなものであるか、またはR 1およびR 2はそれらが結合してい
る窒素原子と一緒にあって、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、
チオモルホリニル、イミダゾリニル、ジアゼピンまたは1,2,3,4-テトラヒドロイソ
キノリンを形成するようなものであり、これら全ての基は1個またはそれ以上の基で場合
により置換されていることを特徴とする、上記で定義した化合物に関する。

【0043】

本発明は、特に、Aが、上記で定義した芳香族環、または基X R 1 (R 2) [Xは、N R 1
R 2を形成する窒素原子N、a l k R 1 R 2を形成する直鎖状または分枝鎖状のC 1～C
6 アルキル基、O R 1を形成する酸素原子O、またはS R 1を形成する硫黄原子である]
であり、

ここで、R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルア
ミノ、ジアルキルアミノ、ジアルコキシアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、
アルコキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシカルボキシアルキル
アミノ、トリアルキルアミノ、ナフチルアミノ、フェニルアミノ、アシルアミノ、（アル
キル）（フェニルアルキル）アミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェ
ニル）（アルキル）アミノ、ヒドロキシル、C 1～C 4 アルコキシ、C 1～C 4 チオアル
コキシ、トリフルオロメチル、遊離の、塩形成、エステル化またはアミド化されたカルボ
キシル、C 1～C 4 アルキルで場合により置換されたピロリジニル、アルキルもしくはフェ
ニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピペリジルおよ
びピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、または基C 1～C 4 アルコキシ、ハロゲン、
アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される1個またはそれ以上の基

で場合により置換されたナフチルもしくはフェニルから選択される、1個またはそれ以上の基で場合により置換されたC 1～C 8アルキル；上記で定義した芳香族環；キヌクリジン基；それ自体がアルキルもしくはフェニルアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピロリジニル基；それ自体がアルキル、シクロアルキルもしくはフェニルアルキル基で場合により置換されたピペラジニル基；モルホリニル基；1個またはそれ以上のアルキルもしくはフェニルアルキル基（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリジニル基またはピペリジニル基；インダゾリニル基；ナフチル基、ベンゾトリアソール基；1個またはそれ以上のアルキル（アルキルはC 1～C 4である）で場合により置換されたピリミジニル基；アセナフテン基から選択され、

X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1～C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他方が非置換 C 1～C 4 アルキルではない、と解するものとし、

またはそのほかに、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、次の基：1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピペラジニル；C 1～C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキルおよびピリジニルから選択される1個またはそれ以上の同一であるかまたは異なる基で場合により置換されたピロリジニル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシもしくはアルコキシアルキル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペリジニル；モルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニルを形成することを特徴とする、上記で定義した化合物に関する。

【0044】

従って、本発明は、X R 1 (R 2) の X が N であるときは、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子、またはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノもしくはフェニル基で場合により置換されたC 1～C 4 アルキル基であり、そしてR 1 および R 2 の他方は請求項1～8のいずれか1項でR 1 および R 2 について定義したものから選択されるようなものであるか、またはR 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル（アルコキシは、である）、ピロリジニルアルキル、C 3～C 8 シクロアルキル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジニル、フリルカルボニル、フルフリルカルボニルおよびキノリルから選択される1個またはそれ以上の基で場合により置換されたピペラジニル基；C 1～C 4 アルキルもしくはアルコキシ、ヒドロキシル、アシルアミノ、ピロリジニルアルキルおよびピリジニルで場合により置換されたピロリジニル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；アルキルもしくはピロリジニルアルキルで場合により置換されたジアゼピン；アルキル、アルコキシもしくはアルコキシアルキル、ヒドロキシルおよびシクロアルキルアルキルで場合により置換されたピペリジニル基；モルホリニル；アルキルで場合により置換されたイミダゾリニル基を形成するようなものであることを特徴とする、上記で定義した化合物に関する。

【0045】

従って、本発明は、下記の式（I）：

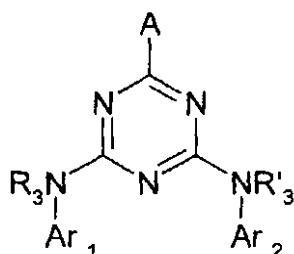
【化3】

10

20

30

40



{式中、

Aは、基X R 1 (R 2)であり、ここで、Xは以下の基の一つを形成するための窒素、酸素 10
もしくは硫黄原子、またはC 1～C 6アルキル基である：

・NR 1 R 2 [R 1およびR 2は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アル 10
キルアミノ、ジアルキルアミノ、(フェニル)(アルキル)アミノ、(アルキルフェニル)
(アルキル)アミノ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4チオアルコキシ、トリフルオ
ロメチル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジルもしくは
フェニルで場合により置換されたC 1～C 8アルキル；請求項1で定義した芳香族環；キ
ヌクリジン基；C 1～C 4アルキルで場合により置換された基ピロリジニル、ピペラジニ
ル、モルホリニル、ピリジルまたはピペリジル基から選択される]、

X R 1 R 2がNR 1 R 2であるときは、同一であるR 1およびR 2は両方とも水素または 20
非置換C 1～C 4アルキルではなく、そして異なるR 1およびR 2は一方が水素および他
方が非置換C 1～C 4アルキルではない、と解するものとし、

またはそのほかに、XがNまたはアルキルであるときは、R 1およびR 2はそれらが結合
しているXと一緒にあって、N、OまたはSから選択される1個または2個の同一である
かまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の3～6員の単環式基ま
たは8～10員の二環式基を形成する、

・基OR 1またはSR 1 (R 1は上記と同じ意味を有するが、R 1は水素または非置換C
1～C 4アルキルではない、と解するものとする)、または

・上記で定義したR 1、R 2で置換された、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、

【0046】

- R₃およびR'₃は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素またはC 1～C 4 30
アルキル基であり、

- Ar₁およびAr₂は同一であるかまたは異なり、

1. Ar₁およびAr₂が同一であるときは：

・少なくとも1個の基N(R a)(R b) [R aおよびR bは同一であるかまたは異なり、水
素またはC 1～C 4アルキル基である]、(または) 1～4個の炭素原子を有する短鎖アル
コキシもしくはアルキル基で場合により置換されたキノリンモチーフ、または

・四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

・ベンズアミジン、または

・4-位で結合しているか、またはC 1～C 4アルキル基で場合により置換されたアリー 40
ルもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

2. Ar₁およびAr₂が異なるときは：

・Ar₁およびAr₂は両方とも、Ar₁およびAr₂について上記で述べた可能性の一つで
あるか、または

・Ar₁は上記の可能性の一つであり、そしてAr₂は

* ハロゲン基、C 1～C 4アルコキシ基、シアノ基、1個またはそれ以上のC 1～C
4アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C 1～C 4アル
キルチオ基、アミノ基、C 1～C 4アルキルアミノ基、各アルキル基がC 1～C 4のジアル
キルアミノ基、ニトロ基、C 1～C 4アルキレンアミノ基、(または) C 2～C 4アル
ケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、またはC 1～C 4アルキル基で場
合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも 1 個のヘテロ原子は、1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で、または C 1 ～ C 4 アルキレンもしくは C 2 ～ C 4 アルケニレン基で場合により置換された少なくとも 1 個の環に存在する）である}

に相当することの特徴とする、テロメアの G-四重構造を結合する、上記で定義した化合物、またはその塩の一つに関し、これらの式 (I) の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

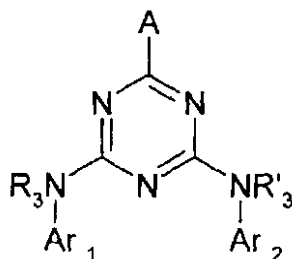
【0047】

本発明はまた、

従って、本発明は、下記の式 (I) :

10

【化 4】



20

{式中、

A は、基 X R 1 (R 2) であり、ここで、X は以下の基の一つを形成するための窒素、酸素もしくは硫黄原子、または C 1 ～ C 6 アルキル基である：

- ・ NR 1 R 2 [R 1 および R 2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(フェニル) (アルキル) アミノ、(アルキルフェニル) (アルキル) アミノ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 チオアルコキシ、トリフルオロメチル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジルもしくはフェニルで場合により置換された C 1 ～ C 8 アルキル；請求項 1 で定義した芳香族環；キヌクリジン基；C 1 ～ C 4 アルキルで場合により置換された基ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジルまたはピペリジル基から選択される]

30

X R 1 R 2 が NR 1 R 2 であるときは、同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他方が非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではない、と解するものとし、

またはそのほかに、X が N またはアルキルであるときは、R 1 および R 2 はそれらが結合している X と一緒になって、N、O または S から選択される 1 個または 2 個の同一であるかまたは異なるヘテロ原子を場合により有する飽和または不飽和の 3 ～ 6 員の単環式基または 8 ～ 10 員の二環式基を形成する、

- ・ 基 OR 1 または SR 1 (R 1 は上記と同じ意味を有するが、R 1 は水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではない、と解するものとする)、または

- ・ 上記で定義した R 1、R 2 で置換された、1 ～ 6 個の炯素原子を有するアルキル基、

40

【0048】

- R₃ および R'₃ は同一であるかまたは異なり、互いに独立して、水素または C 1 ～ C 4 アルキル基であり、

- A r₁ および A r₂ は同一であるかまたは異なり、

* A r₁ および A r₂ が同一であるときは：

- ・ 少なくとも 1 個の基 N (R a) (R b) [R a および R b は同一であるかまたは異なり、水素または C 1 ～ C 4 アルキル基である]、(または) 1 ～ 4 個の炭素原子を有する短鎖アルコキシもしくはアルキル基で場合により置換されたキノリンモチーフ、または

- ・ 四級形態の窒素原子を有するキノリンまたはイソキノリン、または

- ・ ベンズアミジン、または

50

・ 4 一位で結合しているか、または C 1 ～ C 4 アルキル基で場合により置換されたアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

* A r₁ および A r₂ が異なるときは：

・ A r₁ および A r₂ は両方とも、A r₁ および A r₂ について上記で述べた可能性の一つであるか、または

・ A r₁ は上記の可能性の一つであり、そして A r₂ は

* ハロゲン基、C 1 ～ C 4 アルコキシ基、シアノ基、1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で場合により置換されたカルボニルアミノ基、グアニル基、C 1 ～ C 4 アルキルチオ基、アミノ基、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ基、各アルキル基が C 1 ～ C 4 のジアルキルアミノ基、ニトロ基、C 1 ～ C 4 アルキレンアミノ基、（または）C 2 ～ C 4 アルケニレンアミノ基で場合により置換されたフェニル環、または C 1 ～ C 4 アルキル基で場合により置換されたピペラジニル基、

* 環当たり 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または三環式のヘテロ環（ただし、少なくとも 1 個のヘテロ原子は、1 個またはそれ以上の C 1 ～ C 4 アルキル基で、または C 1 ～ C 4 アルキレンもしくは C 2 ～ C 4 アルケニレン基で場合により置換された少なくとも 1 個の環に存在する）である}

に相当することの特徴とする、新規な化合物、またはその塩の一つに関し、これらの式（I）の化合物は、全ての可能な異性体形態、ラセミ体、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。

【0049】

本発明は、特に、A が、基 X R 1 (R 2) であり、ここで、X は以下のとおりの N R 1 R 2 を形成するための窒素原子 N、O R 1 を形成するための酸素原子 O、または S R 1 を形成するための硫黄原子である：

・ N R 1 R 2、ここで、R 1 および R 2 は同一であるかまたは異なり、水素原子；基アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C 1 ～ C 4 アルコキシで、基ピロリジニル、ピリジルで、またはフェニル基で場合により置換された C 1 ～ C 8 アルキル；請求項 1 で定義した芳香族環；キヌクリジン基、ピロリジニル基または C 1 ～ C 4 アルキルで場合により置換されたピペリジル基から選択され、

X R 1 R 2 が N R 1 R 2 であるときは、同一である R 1 および R 2 は両方とも水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではなく、そして異なる R 1 および R 2 は一方が水素および他方が非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではない、と解するものとし、

またはそのほかに、X が N であるときは、R 1 および R 2 は、それらが結合している X と一緒になって、ピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル基を形成し、

・ または、基 O R 1 または S R 1 （R 1 は上記と同じ意味を有するが、R 1 は水素または非置換 C 1 ～ C 4 アルキルではないと解するものとする）である、

上記で定義した式（I）の化合物に関する。

【0050】

上記で示したように、R 1 または R 2 はイミダゾリル基で置換されたアルキル基であってもよい。

【0051】

上記で示したように、R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジルまたはモルホリニル基を形成してもよく、これらは場合により、例えばアルキルまたはピペリジルで置換されている。

。

【0052】

本発明は、より具体的には、A が N R 1 R 2 であり、R 1 および R 2 のいずれか一方は水素原子であり、R 1 および R 2 の他方は R 1 および R 2 について定義したものから選択されるか、または R 1 および R 2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラ

10

20

30

40

50

ジニル、ピロリジニル、ピペリジルまたはモルホリニル基を形成する、上記で定義した式 (I) の化合物に関する。

【0053】

本発明の主題はまた、 $A r_1$ および $A r_2$ が次の基：4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリニルまたは-イソキノリニル、-キノリニウムまたは-イソキノリニウム（キノリニル、イソキノリニル、キノリニウムまたはイソキノリニウム環は、環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上のメチルで場合により置換されている）；または1個またはそれ以上のハロゲン原子で場合により置換されたフェニルから選択される基であることを特徴とする、上記で定義した化合物である。

【0054】

従って、本発明の主題は、Aが、

次の基から選択される基で置換されたアミノ基：4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリル、-イソキノリル、-キノリニウムまたは-イソキノリニウム（キノリル、イソキノリル、キノリニウムまたはイソキノリニウム環は、この環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上のメチル基で場合により置換されている）；ピリジル；1個またはそれ以上のハロゲン原子で、または基ピペラジニルもしくはアルキルピペラジニルで場合により置換されたフェニル；基アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C2～C4アルコキシで、アルキルピペラジニルカルボニル、イミダゾリル、ピロリジニル基で、またはフェニル基で（これらの基において、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）置換されたC1～C4アルキル；ピロリジニル基；C1～C4アルキル基で場合により置換されたピペリジル基；またはキヌクリジン基、または、ピロリジニル基、モルホリノ基、またはC1～C4アルキルもしくはピペリジル基で場合により置換されたピペラジニル基、

または、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基O-フェニル、O-ピリジルまたはO-アルキルであることを特徴とする、上記で定義した化合物である。

【0055】

従って、本発明の主題は、 $A r_1$ および $A r_2$ が同一であるときは、 $A r_1$ および $A r_2$ が、次の基から選択される基で置換されたアミノ基：4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリニル、-イソキノリニル、-キノリニウムまたは-イソキノリニウム基（キノリル、イソキノリル、キノリニウムまたはキノリニウム環は、この環の炭素または窒素原子に結合した1個またはそれ以上のメチル基で場合により置換されている）であることを特徴とする、上記で定義した化合物である。

【0056】

本発明はまた、より具体的には、基Aが、

次の基から選択される基で置換されたアミノ基：4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリルまたは-キノリニウム（キノリニウム環はメチル基で場合により置換されている）；ピリジル；1個またはそれ以上のハロゲン原子で、または基ピペラジニルもしくはアルキルピペラジニルで場合により置換されたフェニル；基アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C2～C4アルコキシで、ピロリジニル基で、またはフェニル基で（これらの基において、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）置換されたC1～C4アルキル；ピロリジニル基；C1～C4アルキル基で場合により置換されたピペリジル基；またはキヌクリジン基、

または、ピロリジニル基、モルホリノ基、またはC1～C4アルキルもしくはピペリジル基で場合により置換されたピペラジニル基、

または、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基O-フェニル、O-ピリジルまたはO-アルキルであることを特徴とする、上記で定義した式 (I) の化合物に関する。

10

20

30

40

50

【0057】

上記で定義した化合物のうち、特に、 $A r_1$ および $A r_2$ が次の基：4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリニルまたは-キノリニウム（キノリニウム環はメチルで場合により置換されている）；または1個またはそれ以上のハロゲン原子で場合により置換されたフェニルから選択される基であることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0058】

上記で定義した化合物のうち、特に、基Aが、
 次の基から選択される基で置換されたアミノ基：4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリルまたは-キノリニウム（キノリニウム環はメチル基で場合により置換されている）；ピリジル；1個またはそれ以上のハロゲン原子で、または基ピペラジニルもしくはアルキルピペラジニルで場合により置換されたフェニル；基アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、C2～C4アルコキシで、ピロリジニル基で、またはフェニル基で（これらの基において、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）置換されたC1～C4アルキル；ピロリジニル基；C1～C4アルキル基で場合により置換されたピペリジル基；またはキヌクリジン基、
 または、ピロリジニル基、モルホリノ基、またはC1～C4アルキルもしくはピペリジル基で場合により置換されたピペラジニル基、
 または、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基O-フェニル、O-ピリジルまたはO-アルキルであることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0059】

上記で定義した化合物のうち、さらに具体的には、 $A r_1$ および $A r_2$ が同一であるときは、 $A r_1$ および $A r_2$ が、4-アミノーもしくは4-メチルアミノーもしくは4-ジメチルアミノキノリニルまたは-キノリニウム（キノリニウム環はメチルで場合により置換されている）から選択される基であることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0060】

上記で定義した化合物のうち、特に、 $A r_1$ および $A r_2$ が異なるときは、

1. $A r_1$ は

・少なくとも1個の基N(Ra)(Rb) [RaおよびRbは同一であるかまたは異なり、水素またはC1～C4アルキル基である]、または1～4個の炭素原子を有する短鎖アルコキシもしくはアルキル基で場合により置換されたキノリンモチーフ、または

・四級形態の窒素原子を有するキノリン、または

・ベンズアミジン（ただし、Aがジエチルアミン、水素またはアミン基である場合を除く）または

・4-位で結合しているか、またはアリールもしくはヘテロアリール基と縮合したピリジンであり、

2. $A r_2$ は

* 上記で定義した環（ただし、異なるもの）、または

* ハロゲン、メトキシ、シアノ、カルボニルアミノ、グアニル、メチルチオ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリン、C1～C4アルキレンアミノまたはC2～C4アルケニレン基で場合により置換されたフェニル環、

* 1個またはそれ以上のC1～C4アルキル基で、またはC1～C4アルキレンもしくはC2～C4アルケニレン基で場合により置換されたキノリン、ベンズイミダゾール、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール、カルバゾール、キナゾリンまたはキノキサリン環であることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0061】

上記で定義した化合物のうち、より具体的には、基Aが、

次の基から選択される基で置換されたアミノ基：4-アミノ-もしくは4-メチルアミノ-もしくは4-ジメチルアミノキノリルまたは-キノリニウム（キノリニウム環はメチル基で場合により置換されている）；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（フェニル）（アルキル）アミノ、（アルキルフェニル）（アルキル）アミノ、ピロリジニルまたはピリジル基で置換されたC1～C4アルキル；またはキヌクリジン基であることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0062】

また、本発明の化合物のうち、特に、Aが、上記で定義した1個またはそれ以上の基で置換されたアミノ基であるか、またはピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニル基（この基またはこれらの基は上記で定義した1個またはそれ以上の基で場合により置換されている）であることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0063】

上記で定義した化合物のうち、Aが、基ピリジルで置換されたアミノ；ピペラジニルもしくはアルキルピペラジニルで場合により置換されたフェニル；C1～C4アルキルで場合により置換されたピペリジニル基またはC1～C4アルキルで場合により置換されたピペラジニル基であることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0064】

特に、Aが、基O（もしくはS）-芳香族環、または基O（もしくはS）-アルキルであり、アルキルが場合により置換されていることを特徴とする、上記で定義した化合物を挙げることができる。

【0065】

より具体的には、Aが、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基O-フェニル、O-ピリジル、O-ピリミジニルまたはO-アルキル、またはそのほかに基S-フェニル、S-ピリジル、S-ピリミジニルまたはS-キノリニルであることを特徴とする、上記で定義した化合物を挙げることができる。

【0066】

上記で定義した化合物のうち、さらに、Aが、アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ基で置換された基O-フェニル、O-ピリジルまたはO-アルキルであることを特徴とする化合物を挙げることができる。

【0067】

キノリンモチーフが意図する用途に必要なでない他の基で置換されていてもよいことは自明であり；従って、アクリジン、またはイソキノリン、またはキナゾリン、またはキノキサリン、またはフタラジン、またはベンゾチアジン、またはベンズオキサジン、またはフェノキサジン、またはフェノチアジン基は、キノリン基の定義に包含される。

【0068】

式(I)の上記の化合物のうち、4-アミノキノリニル、4-アミノキノリニウムまたはキノリニウム基（キノリニウム環はメチル基で場合により置換されている）から選択される2個のヘテロ環を含むものが好ましい。

【0069】

上記で定義した好ましい生成物のうち、後記の表1に示す実施例1、2、11、17、19、20、27、29、31、32および33の生成物、従ってその名称がそれぞれ下記の化合物に相当するものを挙げることができる：

2,4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（3-ジメチルアミノプロピル）アミノ-[1,3,5]トリアジン（実施例1）

2,4,6-トリス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-[1,3,5]トリアジン（実施例2）

2,4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-[1,3,5]トリアジン（実施例11）

2,4-ビス（4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（キヌクリジ 50

ン-3-イル) アミノ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 17)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (1-メチルピペラジン-4-イル) - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 19)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (1-メチルピペラジン-4-イル) - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 20)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (ピリジン-4-イル) メチルアミノ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 27)

2, 4-ビス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6-フェノキシ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 29)

2, 4-ビス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (3-ジメチルアミノプロピル) オキシ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 31) 10

2, 4-ビス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (ピリジン-4-イル) オキシ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 32)

2, 4-ビス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (フェニルメチル) オキシ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 33)

【0070】

上記で定義した本発明の好ましい生成物のうち、特にその名称が下記の化合物に相当する、後記の表 1 に示す生成物を挙げることができる：

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (3-ジメチルアミノプロピル) アミノ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 1) 20

2, 4, 6-トリス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 2)

2, 4-ビス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 11) 1)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (1-メチルピペラジン-4-イル) - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 20)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (ピリジン-4-イル) オキシ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 115)

2, 4-ビス (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (キノリン-2-イル) チオ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 128) 30

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6-フェニル- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 134)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- [1- (2-ジプロピルアミノエチル) ピペラジン-4-イル] - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 137)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- { [1-2- (2-ヒドロキシエチル) オキシエチル] ピペラジン-4-イル} - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 141)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- [2 (S) - (ピロリジン-1-イル) メチルピロリジン-1-イル] - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 149) 40

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (キノリン-2-イル) チオ- [1, 3, 5] トリアジン (実施例 133)

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- (1-メチルホモピペラジン-4-イル) - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 135)

【0071】

2, 4-ビス (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ-6- [1- (3-ジメチルアミノプロピル) ピペラジン-4-イル] - [1, 3, 5] トリアジン (実施例 136) 50

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノ]-[1,3,5]トリアジン(実施例138)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-{1-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピルホモピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例139)}

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例144)

2,4-ビス(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例154) 10

2,4-ビス(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例155)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例162)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[1-(ヒドロキシエチル)ピペラジン-4-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例163)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例164) 20

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジン(実施例169)

N-[2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-[1,3,5]トリアジン-6-イル]-L-セリン(実施例171)

【0072】

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-4-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[(2S)-2,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロピル]アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例172)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(モルホリン-4-イル)メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例179) 30

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(ピペリジン-1-イル)メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例180)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-4-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[2-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例181)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-4-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル]-[1,3,5]トリアジン(実施例182)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(ピペリジン-4-イル)チオ-[1,3,5]トリアジン(実施例183) 40

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(ピリジン-2-イル)アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例188)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(4-メトキシフェニル)アミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例191)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(イソプロピルアミノ)メチルアミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例192)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-(2-メチルピロリジン-1-イル)エチルアミノ-[1,3,5]トリアジン(実施例198)

2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-[4 50

ー（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 199）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔４－（ピペリジン－１－イル）ブチル〕アミノ－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 200）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔（イミダゾール－１－イル）メチル〕アミノ〔１，３，５〕トリアジン（実施例 202）

【0073】

本発明の上記で定義した好ましい生成物のうち、最も好ましくは、その名称が下記の化合物に相当する、表 1 に示す生成物を挙げることができる：

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－（１－メチルピペラジン－４－イル）－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 20） 10

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－（キノリン－２－イル）チオ－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 133）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－（１－メチルホモピペラジン－４－イル）－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 135）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペラジン－４－イル〕－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 136）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔N－（１－メチルピペリジン－４－イル）－N－メチルアミノ〕－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 138） 20

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔１－〔３－（ピロリジン－１－イル）プロピルホモピペラジン－４－イル〕－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 139）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔１－（ピリジン－４－イル）ピペラジン－４－イル〕－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 144）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル〕－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 199） 30

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔４－（ピペリジン－１－イル）ブチル〕アミノ－〔１，３，５〕トリアジン（実施例 200）

２，４－ビス（４－ジメチルアミノ－２－メチルキノリン－６－イル）アミノ－６－〔（イミダゾール－１－イル）メチル〕アミノ〔１，３，５〕トリアジン（実施例 202）

【0074】

本発明の別の主題は、ヒトに使用するための医薬品としての、式（I）の化合物の使用に関する。

【0075】

本発明の主題は、最も具体的には、上記で定義した式（I）の生成物を活性成分として含む医薬組成物である。 40

【0076】

本発明の主題は、最も具体的には、後記の表 1 に示す式（I）の生成物を性成分として含む医薬組成物である。

【0077】

本発明の主題は、最も具体的には、その名称を上記で挙げたものから選択される式（I）の生成物を生成物活性成分として含む医薬組成物である。

【0078】

従って、本発明は、上記で定義した医薬の少なくとも 1 種を活性成分として含む医薬組成物に及ぶ。

【0079】

これらの医薬組成物は、経口的に、非経口的に、または皮膚および粘膜への局部適用として局所的に、または静脈内または筋肉内注射によって投与することができる。

【0080】

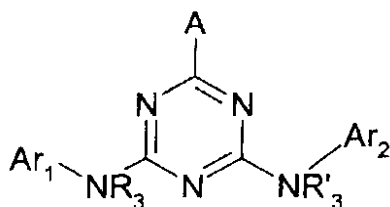
これらの組成物は固体または液体であってよく、そしてヒトの医療に常用される任意の剤形で、例えば単純錠剤もしくは糖衣錠、ピル、トローチ、ゼラチンカプセル、滴剤、顆粒剤、注射用調製物、軟膏、クリームまたはゲルなどで提供することができ；これらは常法により製造される。活性成分は、これらの医薬組成物に常用される賦形剤、例えばタルク、アラビアゴム、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、水性もしくは非水性ビヒクル、動物もしくは植物由来の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、種々の湿潤剤、分散剤もしくは乳化剤、保存剤と共に混合することができる。

10

【0081】

式 (I) :

【化5】



20

の化合物の製造方法を以下に説明する。

【0082】

一般的方法 1

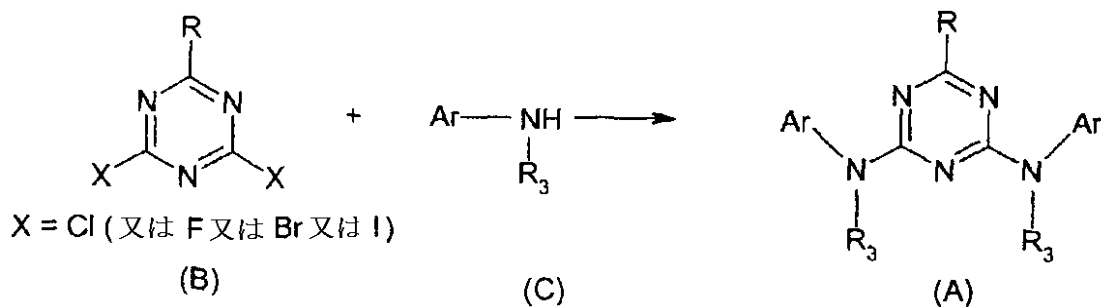
第一の製造方法によれば、一般式 (B) のジハロトリアジン、最も好ましくはジクロロ s-トリアジン (A は上記で定義したとおりである) を、一般式 (C) の芳香族またはヘテロ芳香族アミン (Ar は上記で定義したとおりである) でアミノ化することによって、一方では Ar₁ および Ar₂、他方では R₃ および R'₃ が同一であり、かつ上記で定義したとおりであり、R がハロゲン原子、例えば塩素またはフッ素、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ官能基 (直鎖状または分枝鎖状アルキル部分は 1~4 個の炭素原子を有する)、アルコキシまたはアルキルチオ官能基 (直鎖状または分枝鎖状アルキル部分は 1~4 個の炭素原子を有する)、アルコキシまたはアルキルチオ官能基 (直鎖状または分枝鎖状アルキル部分は 1~4 個の炭素原子を有する) である一般式 (I) の化合物を得ることができる。その手順はスキーム 1 に従って行われる：

30

【0083】

【化6】

スキーム 1



40

【0084】

A がハロゲン原子である場合には、一般式 (B) の相当する 2,4,6-トリハロ s-トリアジンを、一般式 (C) の芳香族またはヘテロ芳香族アミン Ar-NH-R₃ と反応させるのが有用である。

50

【0085】

この手順は、一般的には、1モルのジハロー-ス-トリアジンまたはトリハロー-ス-トリアジンを、2モルの芳香族またはヘテロ芳香族アミンと縮合させることによって行われる。この反応は反応条件下で不活性な媒質中で行われる。不活性溶剤のうち、場合により水溶液であるアセトン、または場合により水溶液であるアルコール、例えばエタノール、またはハロゲン化溶剤、例えばジクロロメタン、またはエーテル、例えばジエチルエーテルもしくはジオキサン、または極性の非プロトン性溶剤、例えばDMF、DMSOまたはNMPを挙げることができる。この手順は、好ましくは20℃～還流温度までの温度で、特に有機塩基、例えばトリエチルアミン、または無機塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウムの存在下に行われる。アミノ化反応中に塩基を用いないで、一般式(I)の生成物の塩酸塩を単離することも可能であり、次いでその塩基を遊離させることができる。

10

【0086】

一般式(B)のジハローまたはトリハロー-ス-トリアジンは市販されているか、または公知であり、文献に記載された条件下で得ることができる。

【0087】

一般式(C)の芳香族またはヘテロ芳香族アミンは公知であるか、または芳香族またはヘテロ芳香族アミンを合成する公知方法で容易に製造することができる。

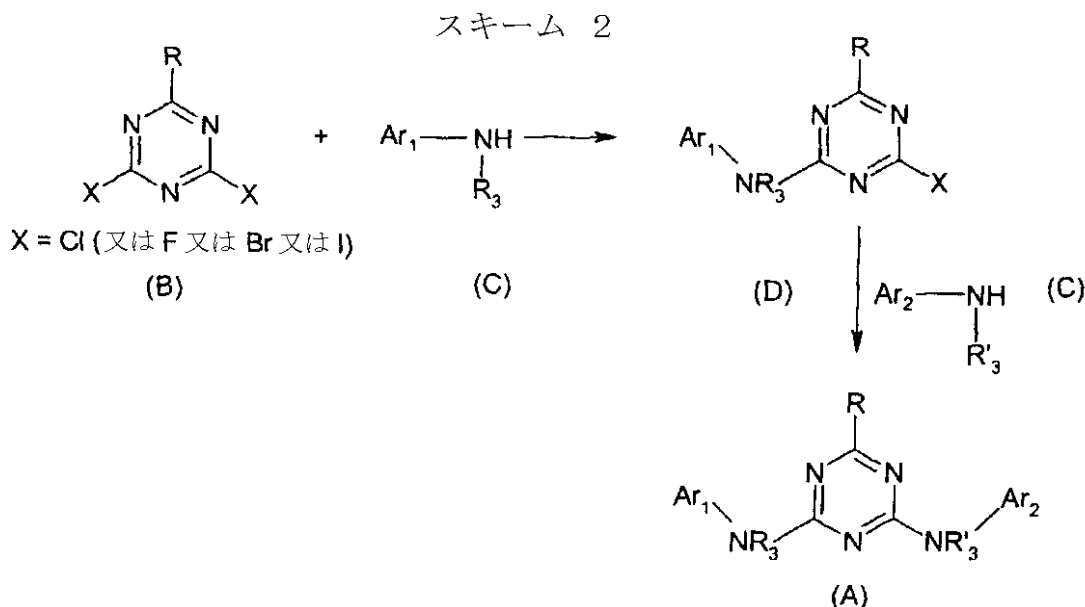
【0088】

Ar₁およびAr₂が異なる場合には、一般式(I)のトリアジンは、スキーム2に従って、一般式(B)の生成物のハロゲン原子、最も一般的には塩素原子を、一般式(C)のアミンAr₁NHR₃、次いでAr₂NHR'₃で順次に置換することによって得ることができる。

20

【0089】

【化7】



30

40

【0090】

一般的に、この手順は、1モルのジハロー-ス-トリアジンまたはトリハロー-ス-トリアジン、および1モルのアミンAr₁NHR₃を用いて行われる。この手順は、好ましくは、場合により水溶液であるアセトン、または場合により水溶液であるアルコール、例えばエタノール、またはハロゲン化溶剤、例えばジクロロメタン、またはエーテル、例えばジエチルエーテルもしくはジオキサン、または極性の非プロトン性溶剤、例えばDMF、DMSOまたはNMPの中で行われる。本発明をよりよく実施する方法によれば、この手順は2

50

0℃～50℃の温度で行われる。次に1モルのアミン $Ar_1NHR'_3$ を一般式(D)の生成物に加える。この生成物は、場合により単離してもよい。この手順は、特に、50℃～還流温度までの温度で行われる。

【0091】

有利には、この手順は、J. Fluor. Chem., 1988, 39 (1), 117-123に記載された条件下で行うことができる。

【0092】

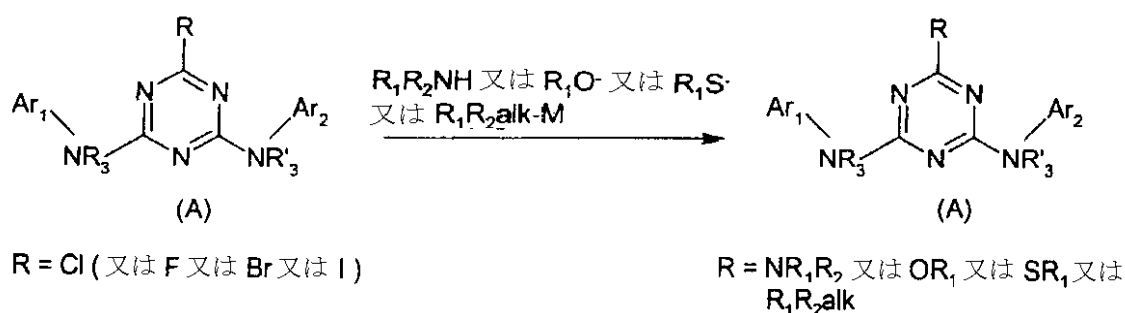
一般的方法2

第二の方法によれば、Rがハロゲン原子である一般式(A)の生成物のハロゲン原子、一般的に塩素原子の求核置換により、 Ar_1NHR_3 および $Ar_2NHR'_3$ が上記で定義した 10
とおりである一般式(A)の生成物を、スキーム3に従って製造することもできる：

【0093】

【化8】

スキーム 3



20

【0094】

この手順は、一般的に、1モルの一般式(A)の生成物(Rがハロゲン原子、好ましくは塩素原子である)を、1モルのアミン R_1R_2NH またはアルコレート R_1O^- またはチオアルコレート R_1S^- または有機金属化合物 R_1R_2alkM (Mは例えばマグネシウムまたはリチウムまたは亜鉛であることができる)と縮合させることにより行われる。この反応は、反応条件下で不活性媒質中で行われる。不活性溶剤のうち、場合により水溶液 30
であるアセトン、または場合により水溶液であるアルコール、例えばエタノール、またはハロゲン化溶剤、例えばジクロロメタン、またはエーテル、例えばジエチルエーテルもしくはジオキサンもしくはテトラヒドロフラン(これらのエーテルは有機金属化合物 R_1R_2alkM を用いる場合に使用できる溶剤と考えられる)、または極性の非プロトン性溶剤、例えばDMF、DMSOまたはNMPを挙げることができる。導入する基が基 R_1R_2NH であるときは、この手順は、好ましくは20℃～還流温度までの温度で、特に有機塩基、例えばトリエチルアミン、または無機塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウムの存在下に行われる。アミノ化反応中に塩基を用いないで、一般式(A)の生成物の塩酸塩を単離することも可能であり、次いでその塩基を遊離させることができる。導入する基がアルコレート R_1O^- またはチオアルコレート R_1S^- である 40
ときは、この手順は、好ましくはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコレートまたはチオアルコレート、例えばナトリウムまたはカリウムまたはリチウムまたはアンモニウムまたはセシウムまたはバリウム塩を用い、極性の非プロトン性溶剤、例えばDMF、DMSOまたはNMPの中で、50℃～還流温度までの温度で行われる。導入する基が基 R_1R_2NH であるときは、この手順は、最も好ましくはエーテル、例えばジエチルエーテルまたはジオキサンまたはテトラヒドロフランの中で、-70℃～還流温度までの温度で行われる。

【0095】

一般式のS-トリアジン、スキーム1、2または3に記載の方法を平行して適用することにより、および/または液相または固相でのコンビナトリアル化学によって、文献に記 50

載の形態で得ることができると考えられ、処理を固相で行うときは、関連する化学反応により選択した固体支持体に、任意の試薬を予め結合させること、および反応生成物を固体支持体から切断する操作に従って該化学反応を行うことが考えられる。

【0096】

本発明はまた、本発明に係る化合物を、選択された投与方式により製薬上許容される担体と組み合わせ含む治療組成物に関する。医薬組成物は、固体、液体またはリポソーム形態で提供することができる。

【0097】

固体組成物のうち、粉末、ゼラチンおよび錠剤を挙げることができる。経口形態のうち、胃の酸性媒質から保護された固体形態を含めることも可能である。固体形態に用いられる担体は、特に無機担体、例えばリン酸塩、炭酸塩、または有機担体、例えば乳糖、セルロース、澱粉またはポリマーからなる。液体形態は、溶液、懸濁液または分散液からなる。これらは分散担体として、水または有機溶剤（エタノール、NMPなど）または界面活性剤と溶剤、または錯化剤と溶剤との混合物を含む。

10

【0098】

本発明の化合物の投与量は、一般医によって投与経路、患者および患者の状態により調節される。

【0099】

本発明の化合物は、単独でまたは他の抗癌剤と混合して投与することができる。可能な組み合わせのうち、下記のを挙げることができる：

20

- ・アルキル化剤、特にシクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、プレドニムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾトシン、デカルバジン、テモゾロミド、プロカルバ人およびヘキサメチルメラミン、
- ・白金誘導体、例えば特に、シスプラチンまたはオキサリプラチン、
- ・抗生剤、例えばブレモマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、
- ・抗微小細管剤、例えば特に、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンオレルビン、タキソイド類（パクリタキセルおよびドセタキセル）、
- ・アントラサイクリン類、例えば特に、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エピルビシン、マイトキサントロン、ロソキサントロン、
- ・トポイソメラーゼ I 型および II 型、例えばエトポシド、テニポシド、アムサクリン、イリノテカン、トポテカンおよびトムデクス、
- ・フルオロピリミジン類、例えば 5-フルオロウラシル、UFT、フロクスウリジン、
- ・シチジン類似体、例えば 5-アザシチジン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトミン、6-チオグアニン、
- ・アデノシン類似体、例えばペントスタチン、シタラビンまたはフルダラビンリン酸、
- ・メトトレキサートおよびフォリン酸、
- ・種々の酵素および化合物、例えば L-アスパラギナーゼ、ヒドロキシ尿素、トランスレチノイン酸、スラミン、イリノテカン、トポテカン、デキストラゾキサン、アミフォスチン、ヘルセプチン、ならびに発情および男性ホルモン、
- ・抗血管剤、例えばコンブレタスタチンおよびコルヒチン誘導体およびそれらのプロドラッグ。

30

40

【0100】

本発明の化合物と放射線処置を組み合わせることも可能である。これらの処置は同時に、別個にまたは逐次的に投与することができる。処置は開業医によって処置すべき患者に適合される。

【0101】

G-四重体安定化活性は、フルオレセインとの複合体の形成を用いて決定することができ、その実験プロトコルを以下に説明する。

【0102】

50

オリゴヌクレオチド

全てのヌクレオチド（改変したかまたは改変していない）は、Eurogentec SA, Seraing, Belgium によって合成された。オリゴヌクレオチド FAM+DABCYL は、カタログ参照番号 OL-0371-082 を有する。これは、ヒトテロメアモチーフの 3.5 反復体に相当する配列：GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG（G に富んだストランド）を有する。Eurogentec によって記載された化学的アームにより、フルオレセインを 5' 末端に、DABCYL を 3' 末端に結合させる。サンプルの濃度を分光光度法により、220～700 nm の吸光スペクトルを記録し、そして供給者が提供した吸光係数を用いて確認する。

【0103】

10

緩衝液

全ての実験を、0.1 M 塩化リチウム（または塩化ナトリウム）を含む 10 mM カコジル酸ナトリウム pH 7.6 の中で行った。緩衝液中に蛍光性汚染が存在しないことを、予め確認した。蛍光オリゴヌクレオチドを 0.2 μ M の最終濃度で添加する。

【0104】

蛍光の試験

蛍光の全ての測定を、Spex Fluorolog DM1B 装置において、1.8 nm の励起線幅および 4.5 nm の発光線幅を用いて行った。サンプルを 0.2 $\times$ 1 cm の石英マイクロキューブに入れる。サンプルの温度を外部水浴で調節する。オリゴヌクレオチド単独を 20、30、40、50、60、70 および 80 $^{\circ}$ C で分析した。470 nm の励起波長を用いて発光スペクトルを記録する。発光波頭として 515 nm または 588 nm を用いて発光スペクトルを記録する。スペクトルを、参照曲線により機器の反応に対して補正する。室温においてフルオレセインの蛍光の高い吸光（80～90%）が観察され、オリゴヌクレオチドの 20 $^{\circ}$ C における G-四重体形態での分子内折りたたみ（これは、それぞれフルオレセインおよび DABCYL に結合した 5' および 3' 末端の近位を誘導する）と一致する。この近位は、「分子ビーコン」に用いられる蛍光の消光という既に記載された現象を引き起こす。

20

【0105】

蛍光 T_m

0.1 M LiCl、10 mM カコジル酸塩緩衝剤、pH 7.6 中の 0.2 μ M のストランド濃度のオリゴヌクレオチドストック溶液を調製し、簡単に 90 $^{\circ}$ C で加熱し、20 $^{\circ}$ C にゆっくりと冷却し、600 μ l のアリコートで蛍光キューブに分配する。次いで 3 μ l の水（コントロール用）または 3 μ l の試験生成物（20 μ M でストック、最終濃度 1 μ M）を加えて混合する。次いでサンプルを、各測定の前に 20 $^{\circ}$ C で少なくとも 1 時間放置してインキュベートする。より長いインキュベーション時間（24 時間まで）は、得られる結果に対して影響を与えない。

30

【0106】

各実験は一つだけのサンプルの測定を可能にする。サンプルを最初に 20 $^{\circ}$ C の初期温度でインキュベートし、38 分間かけて 80 $^{\circ}$ C に加熱し、80 $^{\circ}$ C で 5 分間放置し、次いで 62 分間かけて 20 $^{\circ}$ C に冷却する。この時間中に、励起波長として 470 nm を用いて、蛍光を二つの発光波長（515 nm および 588 nm）で同時に測定する。測定を 30 秒ごとに行う。水浴の温度を並行して記録し、そしてこれらの数値から温度の関数としての蛍光プロフィールを再構成する。次いで蛍光プロフィールを 20 $^{\circ}$ C～80 $^{\circ}$ C で正規化する。515 nm における発光強度が高温および低温における発光強度の平均値である温度を、T_m と呼ぶ。これらの条件下で、生成物を添加しない参照サンプルの T_m は、塩化リチウム緩衝液中で 44 $^{\circ}$ C である。この温度は塩化ナトリウム緩衝液中では 55 $^{\circ}$ C よりも高くなる。G-四重体安定化化合物は T_m の上昇を誘導する。この上昇が 3 $^{\circ}$ C より大きい場合は、有意であると判断する。

40

【0107】

抗テロメラーゼ生物学的活性を下記の実験プロトコールにより決定する：

50

ヒトテロメラーゼ活性に富んだ抽出物の調製

白血病系統HL 60は、ATCC (American Type Culture Collection, Rockvill, USA) から得る。L-グルタミン2 mM、ペニシリン200 U/ml、ストレプトマイシン200 µg/ml、ゲンタマイシン50 µg/mlを含み、10%熱不活化ウシ胎児血清を追加したRPMI 1640培地中で、細胞を懸濁培養する。

【0108】

10⁵細胞のアリコートをして3000 x Gで遠心し、上澄み液を捨てる。0.5% CHAPS、10 mM Tris-HCl、pH 7.5、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA、5 mM β-メルカプトエタノール、0.1 mM PMSFおよび10%グリセロールを含む200 µlのリシス緩衝液中で、数回連続してピペット処理することにより、細胞ペレットを再懸濁させ、水中で30分間貯蔵する。溶解物を160,000 x Gで20分間4℃で遠心し、160 µlの上澄み液を回収する。抽出物中のタンパク質をブラッドフォード法によりアッセイする。抽出物を-80℃で貯蔵する。

【0109】

テロメラーゼ活性のアッセイ

オリゴヌクレオチドTS (5'-AATCGTTTCGAGCACAGTTT^{3'}) の延長プロトコールにより、テロメラーゼ活性に富んだ細胞抽出物、および種々の濃度(10、1、0.1および0.01 µM)で添加される化合物の存在下に、テロメラーゼ活性の阻害を決定する。オリゴヌクレオチドTSおよびCXext (5'-GTGCCCTTACCCCTTACCCCTTACCCCTAA^{3'})を用いる延長生成物のPCR増幅により、延長反応を行う。

【0110】

下記の組成に基づいて反応媒質を調製する：

Tris HCl pH8.3	20mM
MgCl ₂	1.5mM
Tween 20	0.005% (P/V)
EGTA	1mM
dATP	50 µM
dGTP	50 µM
dCTP	50 µM
dTTP	50 µM
オリゴヌクレオチドTS	2 µg/ml
オリゴヌクレオチドCXext	2 µg/ml
ウシ血清アルブミン	0.1mg/ml
Taq DNAポリメラーゼ	1U/ml
アルファ 32P dCTP (3000 Ci/mmol)	0.5 µl
テロメラーゼ抽出物	10 µlの容積中200 ng
試験化合物または溶剤	5 µlの容積
二重蒸留水QS	50 µl

オリゴヌクレオチドは Eurogentec (Belgium) から得て、-20℃において蒸留水中1 mg/mlのストック濃度で貯蔵する。

【0111】

反応サンプルを 0.2 ml PCR 管中で混合し、管を閉じる前に、実験の各反応物につき 1 滴のパラフィン油を入れる。次いで反応サンプルを Cetus 4800 型 PCR 装置中で、下記の温度条件下にインキュベートする：

30℃で15分間、

90℃で1分間、

次いで、

94℃で30秒間、

50℃で30秒間、

および72℃で1分30秒間のサイクルを30回、

次いで72℃で2分間の最終サイクル。

10

【0112】

サンプルそれぞれに関して、10 μl のアリコートをおよび油層下にピペットで加え、そして下記の成分：

TBE	3×
グリセロール	32% (P/V)
プロモフェノール・ブルー	0.3%
キシレンシアノール	0.03%

次いでサンプルを電気泳動法により、1×TBE緩衝液中のアクリルアミドゲル上で200ボルトの電圧において、Novex 電気泳動装置を用いて1時間分析する。

20

【0113】

次いでアクリルアミドゲルを、Watmann 3 mm 濾紙のシート上で80℃において1時間乾燥する。

InstantImager装置 (Pacard) を用いて、反応生成物の分析および定量を行う。

【0114】

試験した各化合物濃度について、結果を反応のパーセント阻害として表し、そして未処理の酵素コントロール、および酵素不含のサンプル (ブランク) から、下記の式により計算する：

$(\text{化合物値} - \text{ブランク値} / \text{酵素コントロール値} - \text{ブランク値}) \times 100$

30

試験した化合物濃度それぞれの関数として得られた阻害値のセミロガリズム作図表示を用いて、テロメラーゼ反応の50%阻害を誘導する化合物の濃度 (IC50) を決定する。

【0115】

化合物は、テロメラーゼ活性の50%を阻害する量が特に5 μM未満であるときに、抗テロメラーゼ剤であると考えられる。

【0116】

ヒト腫瘍系統に対する細胞毒性生物学的活性を、下記の実験プロトコールにより決定する：

ヒト細胞系統A549は、ATCC (American Type Culture Collection, Rockvill, USA) から得る。L-グルタミン2 mM、ペニシリン200 U/ml、ストレプトマイシン200 μg/mlを含み、10%熱不活化ウシ胎児血清を追加したRPMI 1640培地を入れた培養フラスコ中で、A549細胞を層状培養する。L-グルタミン2 mM、ペニシリン200 U/ml、ストレプトマイシン200 μg/mlを含み、10%熱不活化ウシ胎児血清を追加したダルベッコ培地を入れた培養フラスコ中で、KB細胞を層状培養する。

40

【0117】

指数増殖期にある細胞をトリプシン処理し、1×PBSで洗浄し、96ウェルマイクロプレート (Costar) に、A549では4×10⁴細胞/ml、および1.5×10⁴細胞/mlの量で接種し (0.2 ml/ウェル)、次いで試験すべき生成物の可変濃度 (10、1、0.1および0.01 μM) の存在下に96時間インキュベートする。インキ

50

ュベーション終了の16時間前に、最終濃度0.02%のニュートラル・レッドを各ウェルに加える。インキュベーションを終了したとき、細胞を1×PBSで洗浄し、そして1%ラウリル硫酸ナトリウムで溶解する。細胞の成長を反映する染料の細胞取り込みを、540nmの波長での分光光度法により、Dynatech MR5000 読み取り装置を用いて、各サンプルについて評価する。

【0118】

試験した各化合物濃度について、結果を細胞成長のパーセント阻害として表し、そして未処理のコントロール、および細胞不含の培地（ブランク）から、下記の式により計算する：

$$(\text{化合物値} - \text{ブランク値} / \text{細胞コントロール値} - \text{ブランク値}) \times 100$$

10

試験した化合物濃度それぞれの関数として得られた阻害値のセミログリズム作図表示を用いて、成長の50%阻害を誘導する化合物の濃度（IC50）を決定する。

【0119】

化合物は、試験した腫瘍細胞の成長を50%だけ阻害する濃度が特に10μM未満であるときに、細胞毒剤であると考えられる。

【0120】

本発明を説明するために、以下の非限定的実施例を記載する：

後記の表1に、本発明を説明する（しかし、本発明を限定するものではない）本発明の実施例1～202を構成する202個の生成物の化学構造、ならびにG-四量体、抗テロメラゼおよび細胞毒活性を、該生成物がこの表に現れる順に記載する。後記の表1において、本発明の生成物の化学的定義と一致して、生成物が相当する欄の置換基を有しないときに、「no」で示す。

20

【0121】

実施例1：

2,4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（3-ジメチルアミノプロピル）アミノ-[1,3,5]トリアジンの製造
0.5g（0.0036mol）の炭酸カリウム、特許WO 001561により製造した1g（0.00189mol）の2,4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-クロロ-[1,3,5]トリアジンおよび1ml（0.0078mol）のN,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを、50mlのDMFを入れた500mlの丸底フラスコに攪拌しながら順次に加え、次いでこの混合物を100℃で15時間加熱する。反応媒質を濃縮し、100mlの水に溶解させる。生成した沈殿を濾過し、2×50mlの0.1N NaOHで洗浄し、次いで乾燥する。こうして、1.2gのN,N'-2,4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）N''-（3-ジメチルアミノプロピル）-[1,3,5]トリアジンを得る。これを30gのシリカ（35～70μm）上のフラッシュクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン、メタノールおよびトリエチルアミンの混合物（85/10/5）で溶出して精製する。こうして、40℃で真空乾燥したのち、0.45g（41%）の2,4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（3-ジメチルアミノプロピル）アミノ-[1,3,5]トリアジンを黄色粉末の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

30

40

元素分析：%C=64.845（計算値=66.3）；%H=6.855（計算値=7.13）；%N=25.275（計算値=26.58）；¹H NMRスペクトル（300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ ppm）：1.73（mt：2H）；2.17（s：6H）；2.33（広幅 t, J=7Hz：2H）；2.53（広幅 s：6H）；2.92（未分解複合体：12H）；3.43（mt：2H）；6.51および6.53（2 広幅 s：全体で2H）；7.06（未分解複合体：1H）；7.51（mt：2H）；8.10～8.30（mt：3H）；8.38（未分解複合体：1H）；9.24（広幅 s：1H）。

【0122】

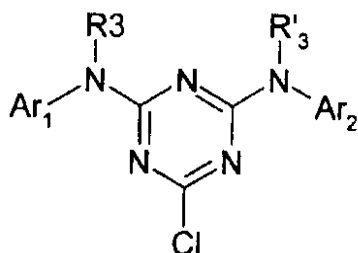
実施例1～28

50

表 1 に記載した実施例 1 ～ 28 は、液体媒質中での並行合成により製造することができる：

Zymark コンデンサー、型式 S T E M R S 2 0 5 0 を有し、50 ml のガラス管を備えた 25 の並列したウェルを含む加熱磁気反応器に、5 ml 中の、下記式：

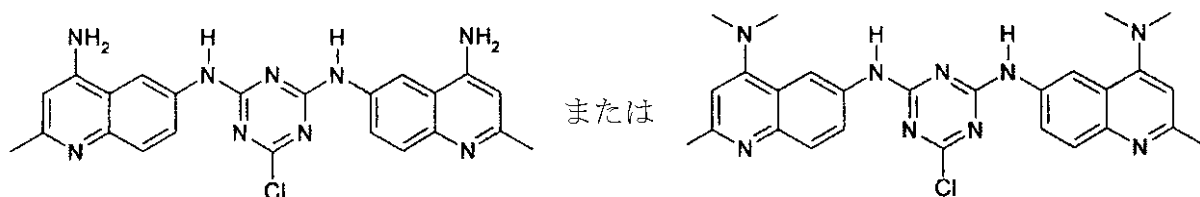
【化 9】



10

に相当する 50 mg の生成物（この式は、特に下記の生成物：

【化 10】



20

である）、4 モル当量の R1-NH-R2、および DMF 中の 30 mg の炭酸カリウムを導入する。この混合物を 80℃ で一夜加熱する。冷却後、この混合物を 30 ml の水で希釈し、得られた沈殿を濾過する。こうして単離した粗生成物は、一般的に清浄（LC/MS 純度 > 90%）であるが、LC/MS により、Waters Xterra C18 シリカカラム 3.5 μm（3 mm の直径および 50 mm の長さを有する）を用い、開始時間（t0 = 0 分）に 0.05% の TFA を追加した水からなり、最終時間（tf = 4 分）に 0.05% の TFA を含むアセトニトリルからなる線形溶出勾配で溶出して精製することができる。

30

【0123】

実施例 20：

2,4-ビス（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）- [1,3,5] トリアジン は、下記のようにしても有利に製造することができる：

300 ml のテトラヒドロフラン中に 3 g の 4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミン、3 g の 2,3,6-トリクロロ-s-トリアジンおよび 4 g の炭酸カリウムを含む溶液を、1 リットルの 3 頸フラスコ中で室温において一夜加熱する。反応媒質を濾過し、次いで濾液を減圧濃縮し；こうして、5.1 g（98%）の 4,6-ジクロロ-2-（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）-アミノ- [1,3,5] トリアジンを褐色固体の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

40

質量スペクトル：（EI/DCI）= 349（M+）

¹H NMR スペクトル（300 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, δ ppm）：2.55（s：3H）；3.01（s：6H）；6.78（s：1H）；7.68（広幅 dd, J = 9 および 2.5 Hz：1H）；7.81（d, J = 9 Hz：1H）；8.41（未分解複合体：1H）；11.00～11.80（広幅 未分解複合体：1H）。

【0124】

上記で得た 5.1 g の 4,6-ジクロロ-2-（4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル）アミノ- [1,3,5] トリアジンを、1 リットルの 3 頸フラスコ中で 500 ml のジオキサンに溶解し、次いで 2.94 g の 4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリ

50

ン-6-アミンおよび4 gの炭酸カリウムを加える。反応媒質を攪拌しながらジオキサンの還流温度で16時間加熱し、次いで冷却して濾過したのち、濾液を濃縮乾固する。こうして、7. g (99%)の6-クロロ-2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-[1,3,5]トリアジンを褐色固体の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

質量スペクトル：(EI/DCI) = 514 (M+)

^1H NMRスペクトル (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 383 Kの温度, δ ppm) : 2.57 (s : 6H) ; 2.95 (s : 12H) ; 6.72 (s : 2H) ; 7.77 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H) ; 7.94 (dd, $J = 9$ および 2 Hz : 2H) ; 8.31 (d, $J = 2\text{ Hz}$: 2H) ; 9.90 (未分解複合体 : 2H)。

10

【0125】

上記で得た7.5 gの6-クロロ-2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-[1,3,5]トリアジンを、500 mlの3頸フラスコ中で500 mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで6 mlの4-メチルピペラジンおよび4 gの炭酸カリウムを加える。次いで反応媒質を100~105℃で20時間加熱する。減圧濃縮したのち、残留物を200 mlの水から沈殿させる。次いで粗生成物を300 gのシリカ(35~70メッシュ)上のフラッシュクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン、メタノールおよびトリエチルアミン混合物(85/10/5容量)で溶出して精製する。予想生成物を特に多く含む画分を減圧濃縮し、次いで60 mlの水に溶解させる。こうして、乾燥したのち、3.1 (37%)の純粋な2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)-[1,3,5]トリアジンをベージュ色固体の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

20

融点(Kofler ステージ) = 256~60℃

^1H NMRスペクトル (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 383 Kの温度, δ ppm) : 2.30 (s : 3H) ; 2.47 (広幅 t, $J = 5\text{ Hz}$: 4H) ; 2.55 (s : 6H) ; 2.94 (s : 12H) ; 3.89 (広幅 t, $J = 5\text{ Hz}$: 4H) ; 6.75 (s : 2H) ; 7.74 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H) ; 7.99 (dd, $J = 9$ および 2 Hz : 2H) ; 8.40 (d, $J = 2\text{ Hz}$: 2H) ; 8.70~9.00 (未分解複合体 : 2H)。

【0126】

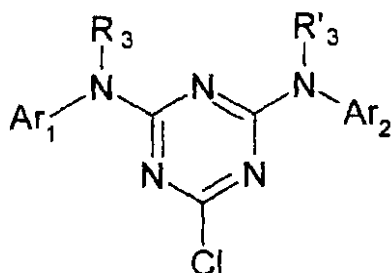
30

実施例29~33：

表1に記載した実施例29~33は、液体媒質中での並行合成により製造することができる：

5 mlのジオキサン中の2モル当量の水素化ナトリウムおよび2モル当量のR1OHを、Zymark コンデンサー、型式STEM RS2050を有し、50 mlのガラス管を備えた25の並列ウェルを含む加熱磁気反応器に導入する。この混合物を40℃で30分間加熱する。次いで、下記式：

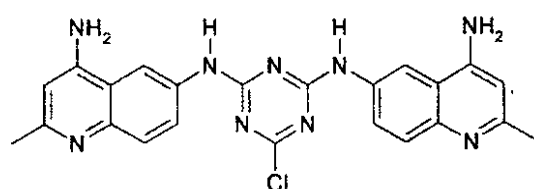
【化11】



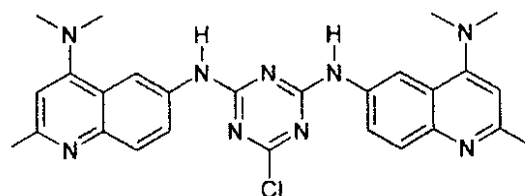
40

に相当する50 mgの生成物(この式は、特に下記の生成物：

【化12】



または



である)を加え、この混合物を還流下に一夜加熱する。冷却後、この混合物を30mlの水で希釈し、得られた沈殿を濾過する。こうして単離した粗生成物をLC/MSにより、Waters Xterra C18 シリカカラム 3.5 μM (3mmの直径および50mmの長さを有する)を用い、開始時間(t₀=0分)に0.05%のTFAを追加した水からなり、最終時間(t_f=4分)に0.05%のTFAを含むアセトニトリルからなる線形溶出勾配で溶出して精製する。

10

【0127】

実施例34～108は、実施例1～28について上述した手順を行うことによって得ることができる。

【0128】

実施例103～115および実施例196は、実施例29～33について上述した手順を行うことによって得ることができる。

【0129】

実施例116～133、177および183は、実施例29～33について上述した手順を行い、ただし、R1OHをR1SHで置き換えることによって得ることができる。

20

【0130】

実施例134は、下記のように手順を行うことによって得ることができる：

250mlの3頸フラスコ中で、100mlのジオキサランに1gの2,4-ジクロロ-6-フェニル-[1,3,5]トリアジン(これは、Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711による手順を行うことによって得ることができる)を溶解する。次いで、0.9gの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミンおよび1.2gの炭酸カリウムを加え、反応媒質を80℃で18時間加熱する。冷却後、溶剤を減圧蒸発させ、残留物を100mlの水に吸収させる。生成した沈殿を水切りし、水洗し、減圧乾燥する。こうして、1.5g(89%)の2-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-フェニル-[1,3,5]トリアジンを黄色固体の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

30

質量スペクトル(EI/DCI)=390(M⁺)

¹H NMRスペクトル(400MHz, (CD₃)₂SO-d₆, 353Kの温度, δ ppm): 2.60(s:3H); 2.95~3.10(広幅 s:6H); 6.83(広幅 s:1H); 7.62(広幅 t, J=8Hz:2H); 7.69(広幅 t, J=8Hz:1H); 7.86(広幅 t, J=9Hz:1H); 7.92(広幅 dd, J=9および2Hz:2H); 8.43(広幅 d, J=8Hz:2H); 8.70(未分解複合体:1H); 10.76(未分解複合体:1H)。

40

【0131】

0.39gの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミンおよび0.7gの炭酸カリウムを、30mlのDMF中の2-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-フェニル-[1,3,5]トリアジンの溶液に加える。次いで、反応媒質を140℃で18時間加熱する。冷却し、100mlの水で希釈したのち、生成した沈殿を水切りし、水洗し、50gのシリカゲル(35~70メッシュ)上のフラッシュクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン、メタノールおよびトリエチルアミン混合物(96/2/2容量)で溶出して精製する。こうして、0.12g(11%)の純粋な2,4-ビス(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ-6-フェニル-[1,3,5]トリアジンを黄色固体の形態で得る。その特性は下記のとおり

50

りである：

融点 (K o f l e r ステージ) = 256 ~ 60 °C

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 数滴の CD₃COOD を添加, 353 K の温度, δ ppm) : 2.51 (幅広 s : 6 H) ; 3.20 (s : 12 H) ; 6.76 (s : 2 H) ; 7.55 (幅広 t, J = 8 Hz : 2 H) ; 7.60 (幅広 t, J = 8 Hz : 1 H) ; 7.87 (d, J = 8.5 Hz : 2 H) ; 8.30 (広幅 dd, J = 8.5 Hz : 2 H) ; 8.40 (広幅 d, J = 8 Hz : 2 H) ; 8.69 (d, J = 2 Hz : 2 H) 。

【0132】

実施例 178 は、実施例 134 のように手順を行い、ただし、2,4-ジクロロ-6-フェニルメチル-[1,3,5] トリアジン (これは、Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711 による手順を行うことにより得ることができる) から出発することによって得ることができる。

【0133】

実施例 135 ~ 176、178 ~ 184、187 ~ 195 および 197 ~ 202 は、実施例 1 ~ 28 について上述した手順を行い、ただし、DMF の容量を 5 ml から 2 ml に減少させ、加熱温度を 80 °C から 108 ~ 110 °C に高めることによって得ることができる。

【0134】

実施例 185 :

2-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-4-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-6-(4-エトキシエチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5] トリアジンは、下記のようにして有利に製造することができる：

20 ml の 1,4-ジオキサンおよび 200 mg (0.57 mmol) の 4,6-ジクロロ-2-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-[1,3,5] トリアジン (これは、実施例 20 のようにして製造することができる) を、50 ml の 3 頸フラスコに加える。反応物を攪拌し、次いで 122 mg (0.70 mmol) の 1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジンおよび 100 μl (0.57 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンを順次に加える。媒質をアルゴン中で 110 °C において 48 時間加熱する。反応媒質を濃縮したのち、ジクロロメタンに吸収させ、媒質を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、減圧濃縮する。0.23 g の 2-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-4-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-6-(4-エトキシエチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5] トリアジンをえる。これをそのまま次の段階に用いる。その特性は下記のとおりである：

質量スペクトル (EI) = 488 (M+) 。

【0135】

24 mg (0.05 mmol) の 2-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-4-クロロ-6-(4-エトキシエチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5] トリアジンを、Zymark コンデンサー、型式 S T E M R S 2050 を有し、それぞれ 50 ml のガラス管を備えた 25 の並列ウェルを含む加熱磁気反応器に導入する。5 ml の DMF、1 ml の 1,4-ジオキサン、9 μl (0.05 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 19 mg (0.10 mmol) の 4-ジメチルアミノ-1,2-ジメチルキノリニウム-6-イル)アミン塩化物 (特許 WO/001561 により製造) を順次に、管 1 に加える。反応媒質をアルゴン中で 120 °C において 48 時間加熱する。冷却後、管の内容物を減圧蒸発させ、5 ml の水に溶解させ、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。次いで、得られた粗生成物を LC/MS により、Waters Xterra C18 シリカカラム 3.5 μm (3 mm の直径および 50 mm の長さを有する) を用い、開始時間 (t₀ = 0 分) に 0.05 % のトリフルオロ酢酸を含む水からなり、最終時間 (t_f

＝4分)に0.05%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルからなる線形溶出勾配で溶出して精製する。こうして、精製後に18.8mgの2-((4-ジメチルアミノ-1,2-ジメチルキノリニウム-6-イル)アミノ)-4-((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)アミノ)-6-(4-エトキシエチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジン塩化物を得る。その特性は下記のとおりである：

質量スペクトル(DAD-TIC)＝639(MH⁺)。

【0136】

実施例186：

2,4-ビス((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)-6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル))-[1,3,5]トリアジンは、下記のようにして 10
有利に製造することができる：

1.10gの2,4,6-トリクロロ-s-トリアジンおよび25mlの1,4-ジオキサンを、100mlの3頸フラスコに加える。2,4,6-トリクロロ-s-トリアジンの溶解が得られるまで、反応物を攪拌する。3頸フラスコを氷浴中におく。10分後、930mgの1-シクロペンチルピペラジンおよび640mgの炭酸ナトリウムを加える。4時間後、氷浴を除去する。室温に戻したのち、沈殿した固体を濾過する。こうして、1.469gの2,4-ジクロロ-6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジンを得る。これをそのまま次の段階に用いる。その特性は下記のとおりである：

質量スペクトル(EI)＝303(M⁺)。

20

【0137】

上記で得た906mgの2,4-ジクロロ-6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジンおよび25mlの1,4-ジオキサンを、50mlの3頸フラスコに加える。反応物を攪拌する。次いで、603mgの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イルアミン(これは、J. Med. Chem. 1992, 35, 252により製造することができる)および414mgの炭酸ナトリウムを順次に加える。媒質をアルゴン中で110℃において18時間加熱する。濾過し、次いで沈殿をメタノールで洗浄したのち、1.06gの2-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イルアミン)-6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジンを得る。これをそのまま次の段階に用いる。その特性は下記のとおりである： 30

質量スペクトル(EI)＝465(M⁺)。

【0138】

上記で得た25mg(0.05mmol)の2-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イルアミン)-6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジンを、Zymark コンデンサー、型式STEM RS2050を有し、それぞれ50mlのガラス管を備えた25の並列ウェルを含む加熱磁気反応器に導入する。5mlのDMF、1mlの1,4-ジオキサン、9μl(0.05mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび19mg(0.10mmol)の4-ジメチルアミノ-1,2-ジメチルキノリニウム-6-イルアミンを順次に、第一管に加える。反応媒質をアルゴン中で120℃において48時間加熱する。冷却後、管の内容物を減圧蒸発させ、5mlの水に吸収させ、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。次いで、得られた粗生成物をLC/MSにより、Waters Xterra C18 シリカカラム3.5μm(3mmの直径および50mmの長さを有する)を用い、開始時間(t₀＝0分)に0.05%のトリフルオロ酢酸を含む水からなり、最終時間(t_f＝4分)に0.05%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルからなる線形溶出勾配で溶出して精製する。こうして、精製後に18.8mgの2,4-ビス((4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリニウム-6-イル)アミノ)-6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-[1,3,5]トリアジンを得る。その特性は下記のとおりである：

40

質量スペクトル(DAD-TIC)＝619(MH⁺)。

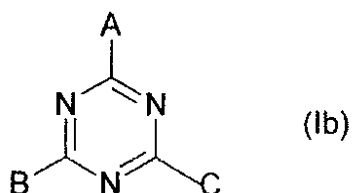
【0139】

50

実施例 203 :

実施例 185 の手順を並行合成により行うことによって（ただし、三つの同一であるかまたは異なる側鎖のいずれか一つを順次に導入できると考えられる）、下記の一般式：

【化 13】



10

のトリアジン環を有利に製造することができる：

【0140】

この式において：

- Bは、基 $A r_1 N R_3$ 、すなわち下記の基から選択される基である：

1. (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
2. (2-メチル-4-メチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
3. (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
4. ([2,4-ビス(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル] アミノ
5. (4-ジメチルアミノ-2-メチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
6. (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-7-イル) アミノ

20

【0141】

- Cは、基 $A r_2 N R_3$ 、すなわち下記の基から選択される基である：

1. (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
2. (2-メチル-4-メチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
3. (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
4. ([2,4-ビス(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル] アミノ
5. (4-ジメチルアミノ-2-メチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
6. (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-7-イル) アミノ
7. (4-フェニルメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
8. (4-ジエチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
9. (4-イソプロピルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
10. [4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチルキノリン-6-イル] アミノ
11. [4-(4-アセチルアミノフェニル)アミノ-2-メチルキノリン-6-イル] アミノ

30

12. [4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチルキノリン-6-イル] アミノ
13. [2-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル] アミノ
14. (6-ジメチルアミノフェナントリジン)-2-イル) アミノ
15. (1-ジメチルアミノイソキノリン-7-イル) アミノ
16. [N-(4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル] ア

40

17. (4-ジメチルアミノ-2-フェニルキノリン-6-イル) アミノ
18. (4-アミノ-2-イソプロピルキノリン-6-イル) アミノ
19. (2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
20. (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) アミノ
21. (2-ジメチルアミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) アミノ
22. (2-ジメチルアミノ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) ア
23. (2-ジメチルアミノ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) ア

50

24. (1-ジメチルアミノ-3-メチルイソキノリン-7-イル) アミノ
 25. [1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-5-イル) アミノ
 26. (9-ジメチルアミノアクリジン-2-イル) アミノ
 27. (4-ジメチルアミノキナゾリン-6-イル) アミノ
 28. (4-アミノ-1,2-ジメチルキノリノ-6-イル) アミノ
 29. (ナフタレン-2-イル) アミノ
 30. (ナフタレン-2-イル) メチルアミノ
 31. 2-(ナフタレン-2-イル) エチルアミノ
 32. (アントラセン-2-イル) アミノ
 33. ジフェニルメチルアミノ
 34. (3,4,5-トリメトキシフェニル) アミノ
 35. (3,4,5-トリメトキシフェニル) メチルアミノ
 36. (4-トリフルオロメチルフェニル) アミノ
 37. (4-トリフルオロメチルフェニル) メチルアミノ
 38. (4-シアノフェニル) アミノ
 39. (4-シアノフェニル) メチルアミノ
 40. (4-トリフルオロメチルアンモニオフェニル) アミノ
 41. (2-トリフルオロメチルアンモニオエチル) アミノ
 42. (1-メチルピリジニオ-4-イル) アミノ
 43. (4-アミジノフェニル) アミノ

10

20

【0142】

- Aは、下記の基から選択される基である：

1. (4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
 2. (2-メチル-4-メチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
 3. (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-イル) アミノ
 4. ([2,4-ビス(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル] アミノ
 5. (4-ジメチルアミノ-2-メチルアミノキノリン-6-イル) アミノ
 6. (4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリニオ-7-イル) アミノ
 7. (4-アミノ-1,2-ジメチルキノリニオ-6-イル) アミノ
 8. [N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)]-N-メチル] アミノ
 9. (4-ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル
 10. 4-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル
 11. 4-(3-ジメチルアミノプロピル) ホモピペラジン-1-イル
 12. 4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル] ピペラジン-1-イル
 13. (2,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロパー-1-イル) アミノ
 14. 4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル] ピペラジン-1-イル
 15. 4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル] ホモピペラジン-1-イル
 16. 4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル] ホモピペラジン-1-イル
 17. 4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル] ピペラジン-1-イル
 18. 4-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル] ホモピペラジン-1-イル
 19. 4-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル] ピペラジン-1-イル
 20. 4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル] ホモピペラジン-1-イル
 21. 4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル] ピペラジン-1-イル
 22. 4-[3-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル] ホモピペラジン-1-イル
 23. 4-[3-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル] ピペラジン-1-イル

30

40

50

24. 4- [2- (モルホリン-1-イル) エチル] ホモピペラジン-1-イル
25. 4- [2- (モルホリン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル
26. 4- [3- (モルホリン-1-イル) プロピル] ホモピペラジン-1-イル
27. 4- [3- (モルホリン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル
28. 4- [2- (1H-イミダゾ [4,5b] ピリジン-1-イル) エチル] ホモピペラジン-1-イル
29. 4- [2- (1H-イミダゾ [4,5b] ピリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル
- 【0143】
30. 4- [3- (1H-イミダゾ [4,5b] ピリジン-1-イル) プロピル] ホモ 10
ピペラジン-1-イル
31. 4- [3- (1H-イミダゾ [4,5b] ピリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル
32. 4- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) エチル] ホモピペラジン-1-イル
33. 4- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル
34. 4- [3- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) プロピル] ホモピペラジン-1-イル
35. 4- [3- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) プロピル] ピペラジン-1- 20
イル
36. 4- [2- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) エチル] ホモピペラジン-1-イル
37. 4- [2- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル
38. 4- [3- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) プロピル] ホモピペラジン-1-イル
39. 4- [3- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル
40. 4- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) アミノエチル] ホモピペラジン-1 30
-イル
41. 4- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) アミノエチル] ピペラジン-1-イル
42. 4- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) アミノプロピル] ホモピペラジン-1-イル
43. 4- [3- (1H-イミダゾール-2-イル) アミノプロピル] ピペラジン-1-イル
44. 4- {2- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノエチル} ホモピペラジン-1-イル
45. 4- {2- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ヒドロキシメチル-エ 40
チル] アミノエチル} ピペラジン-1-イル
46. 4- {3- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノプロピル} ホモピペラジン-1-イル
47. 4- {3- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) -1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノプロピル} ピペラジン-1-イル
- 【0144】
48. 4- (ピペリジン-4-イル) ピペリジン-1-イル
49. (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) メチルアミノ
50. (ピペリジン-1-イル) メチルアミノ
51. 2- (ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル 50

52. 4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン-1-イル
 53. (1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ
 54. (キヌクリジン-3-イル)アミノ
 55. (4-メチルホモピペラジン-1-イル)アミノ
 56. [N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(フェニルメチル)-アミノ]メチルアミノ
 57. (ジイソプロピルアミノ)メチルアミノ
 58. (ジエチルアミノ)メチルアミノ
 59. (ピリジン-2-イル)アミノ
 60. (ピリミジン-2-イル)アミノ 10
 61. (ピペリジン-1-イル)メチルアミノ
 62. (1-フェニルメチルピロリジン-3-イル)アミノ
 63. (2-ジメチルアミノエチル)オキシ
 64. フェニルオキシ
 65. (ピリジン-2-イル)オキシ
 66. (ピリミジン-2-イル)オキシ
 67. フェニルスルファニル
 68. (ピリジン-2-イル)スルファニル
 69. (ピリミジン-2-イル)スルファニル
 70. (キノリン-2-イル)スルファニル 20

【0145】

一般式(Ib)の生成物のB、CおよびA型の基を導入するために必要なアミン、アルコールもしくはフェノール、およびチオールもしくはチオフェノールは、下記のものである：

- ・市販のもの、
- ・または、文献記載のように製造されるもの：
 - o 2-メチルキノリン-4,6-ジイルアミン(A1/B1/C1)、J. Med. Chem. 1992, 35, 252-258による
 - o 2-メチル-4-メチルアミノキノリン-6-アミン(A2/B2/C2)、J. Med. Chem. 2000, 43, 4667による 30
 - o 4-ジメチルアミノキノリン-6-アミン(A3/B3/C3)、WO 01/40218による
 - o 4-フェニルメチルアミノキノリン-6-アミン(B7)、J. Med. Chem. 1992, 35, 252-258による
 - o 2-ジメチルアミノ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン(B23)、Khim. Geterosikl. Soedin. 1969, 543-546による
 - o 4-ジメチルアミノキナゾリン-6-アミン(B27)、WO 97/38983による
 - o 1,2-ジメチルキノリニウム-4,6-ジアミン塩化物(B28/C7)、WO 01/40218による 40
 - o 4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン(C17)、WO 01/96323による
 - o 4-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペラジン(C19)、EP 350145による

【0146】

- ・または、下記のように製造されるもの：
 - o 4-ジエチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミン(B8)、4-イソプロピルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミン(B9)、4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチルキノリン-6-アミン(B10)、4-(4-アセチルアミノフェニル)ア 50

ミノ-2-メチルキノリン-6-アミン (B 1 1)、4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチルキノリン-6-アミン (B 1 2) および 2-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)メチルキノリン-6-アミン (B 1 3) は、並行合成により下記のように手順を行うことによって製造することができる：

【0147】

段階 1： 4-クロロ-2-メチル-6-キノリンの並行置換

加熱、攪拌および加圧できる 24 ウェルのステンレススチール反応器に、下記のアミンを各ウェル当たり導入する：

0.094 g のイソプロピルアミン

0.173 g のジエチルアミン塩酸塩

0.120 g の 2-メトキシエチルアミン

0.091 g のアゼチジン

0.114 g のピロリジン

0.296 g の 4-アミノアセトニトリル塩酸塩

【0148】

次いで、30 ml の N-メチルピロリドンおよび 10.1 ml のトリエチルアミン中の 2.67 g の 4-クロロ-2-メチル-6-キノリンから調製したストック溶液の 1.35 ml を、各ウェルに加える。この操作を各置換用アミンに対して四つのウェルで再現する。装置をとじたのち、10 BAR のアルゴンで加圧し、100 °C で 5 時間攪拌する。冷却後、同じ組成のウェルからの溶液を併せ、次いでこれらの溶液を 30 ml の水で希釈する。生成した不溶分を多孔質プレート上で水切りし、15 ml の水ですすぎ、空気乾燥する。生成物を LCMS により下記の条件下で精製する：

【0149】

質量分光計 Platform MICROMASS

チェーン HPLC 1100 Alignment (Hewlett packard)

カラム THERMO Hypersil 50×4.6mm 5μ hyPURITY C18

溶出勾配 (水/アセトニトリル、容量)：

t = 0 分 (95 - 5)；t = 3.5 分 (10 / 90)；t = 4 分 (10 / 90)；

t = 4.5 分 (95 / 15)；t = 6 分 (95 / 5)。

【0150】

こうして、下記の純粋な生成物を得る：

0.323 g の 4-イソプロピルアミノ-2-メチル-6-ニトロキノリン (LCMS 保持時間：3.04 分)

0.386 g の 4-ジエチルアミノ-2-メチル-6-ニトロキノリン (LCMS 保持時間：2.98 分)

0.365 g の 4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-6-ニトロキノリン (LCMS 保持時間：2.69 分)

0.258 g の 4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-ニトロキノリン (LCMS 保持時間：2.87 分)

0.275 g の 4-(ピロリジン-1-イル)-2-メチル-6-ニトロキノリン (LCMS 保持時間：3.04 分)

0.461 g の 4-(4-アセチルアミノフェニル)-2-メチル-6-ニトロキノリン (LCMS 保持時間：2.96 分)

【0151】

段階 2： 6-ニトロキノリン類の並行還元

上記の生成物をそれぞれ四つのウェルに分配する。それらの還元を上記の装置中で、各ウェルに 0.050 g の炭素上 10% パラジウムおよび 1.5 ml のメタノール/ジクロロメタン (80 / 20 容量) 溶液を導入することによって行う。閉鎖して不活性にしたのち、媒質を 6 パールの水素圧で 20 °C において 6 時間攪拌する。同じ組成のウェルの溶液と一緒にグループ分けし、触媒を濾過し、次いで 5 ml のメタノールですすぎ。次いで濾液を

10

20

30

40

50

減圧濃縮する。生成物を、LCMSにより段階1に記載した条件下で精製する。こうして、下記の生成物を得る：

【0152】

0.289 gの4-イソプロピルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミン (LCMS保持時間：3.07分)

0.487 gの4-ジエチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミン (LCMS保持時間：2.62分)

0.323 gの4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチルキノリン-6-アミン (LCMS保持時間：2.78分)

0.035 gの4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチルキノリン-6-アミン (LCMS保持時間：1.74分) 10

0.201 gの4-(ピロリジン-1-イル)-2-メチルキノリン-6-アミン (LCMS保持時間：2.53分)

0.170 gの4-(4-アセチルアミノフェニル)-2-メチルキノリン-6-アミン (LCMS保持時間：2.76分)

【0153】

o 2,4-ビス(ジメチルアミノ)キノリン-6-アミン(A4/B4/C4)は、下記のように手順を行うことによって得ることができる：

12 mlのメタノール-ジクロロメタン(3/1容量)混合物に溶解した180 mgの2,4-ビス(ジメチルアミノ)-6-ニトロキノリンを、水素雰囲気中(5バル)で15 mgの炭素上10%パラジウムの存在下に12時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。こうして、186 mgの2,4-ビス(ジメチルアミノ)キノリン-6-アミンを塩酸塩の形態で得る。その特性は下記のとおりである： 20

^1H NMRスペクトル(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm)：3.12 (s：6H)；3.28 (s：6H)；5.48 (未分解複合体：2H)；6.04 (s：1H)；7.06 (dd, $J=9$ および2.5 Hz：1H)；7.11 (d, $J=2.5$ Hz：1H)；7.81 (d, $J=9$ Hz：1H)。

質量スペクトル：

EI (70 eV) $m/z=230$ M^+ 基準ピーク

$m/z=215$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$

$m/z=201$ $[215 - \text{CH}_2]^+$

$m/z=187$ $[\text{M} - \text{NC}_2\text{H}_5]^+$

30

【0154】

2,4-ビス(ジメチルアミノ)-6-ニトロキノリンは、次のように製造することができる：

300 mgの2,4-ジクロロ-6-ニトロキノリンを、853 mgの炭酸カリウムおよび1 gの塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に、12 mlのDMFに溶解する。反応混合物を100℃で3時間攪拌する。室温に戻したのち、不溶分を濾過して除去し、濾液を減圧濃縮する。残留物を水の添加により加水分解し、次いで得られた沈殿を濾過して回収し、次いで減圧乾燥する。こうして、180 mgの2,4-ビス(ジメチルアミノ)-6-ニトロキノリンを黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである： 40

10

20

30

40

50

50

は、下記のように手順を行うことによって得ることができる：

4 m l のメタノール-ジクロロメタン（3 / 1 容量）混合物に溶解した 1 5 0 m g の 4 - ジメチルアミノキノリン-2-メチルアミノ-6-ニトロキノリンを、水素雰囲気中（5 バール）で 2 0 m g の炭素上 1 0 % パラジウムの存在下に 1 2 時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。こうして、1 2 2 m g の 2 , 4 - ジメチルアミノキノリン-2-メチルアミノキノリン-6-アミンを塩酸塩として得る。その特性は下記のとおりである：

^1H NMR スペクトル（3 0 0 M H z , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ p p m）：3 . 0 2（s : 3 H）；3 . 0 5（s : 6 H）；5 . 4 4（未分解複合体：2 H）；6 . 1 0（s : 1 H）；7 . 0 3（d d , $J = 9$ および 2 . 5 H z : 1 H）；7 . 1 0（d , $J = 2 . 5$ H z : 1 H）；7 . 6 4（d , $J = 9$ H z : 1 H）；8 . 2 7（未分解複合体：1 H）；1 1 . 9 7（未分解複合体：1 H）。 10

質量スペクトル

E I (7 0 e v) $m/z = 216$ $\text{M}^{+ \cdot}$ 基準ピーク
 $m/z = 187$ $[\text{M} - \text{NCH}_3]^{+ \cdot}$
 $m/z = 172$ $[187 - \text{CH}_3]^+$

【0 1 5 8】

4 - ジメチルアミノ-2-メチルアミノ-6-ニトロキノリンは、次のように製造することができる： 20

1 8 8 m g の 4 - クロロ-2-メチルアミノ-6-ニトロキノリンを、5 4 6 m g の炭酸カリウムおよび 6 4 5 m g の塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に 8 m l の D M F に溶解する。反応混合物を 1 0 0 °C で 1 0 時間攪拌する。室温に戻したのち、水の添加により加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧乾燥する。こうして、1 5 0 m g の 4 - ジメチルアミノ-2-メチルアミノ-6-ニトロキノリンを黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

E I (7 0 e v) $m/z = 246$ $\text{M}^{+ \cdot}$ 基準ピーク
 $m/z = 217$ $[\text{M} - \text{NCH}_3]^{+ \cdot}$ 30

【0 1 5 9】

4 - クロロ-2-メチルアミノ-6-ニトロキノリンは、次のように製造することができる：

6 0 0 m g の 2 , 4 - ジクロロ-6-ニトロキノリンを、T H F 中のジメチルアミンの 2 M 溶液の 2 . 1 5 m l の存在下に 1 0 m l の T H F に溶解する。反応混合物を 9 0 °C で 3 時間攪拌する。室温に戻したのち、反応媒質を減圧下に濃縮する。得られた残留物の画分を C h r o m a s i l カラム（C 1 8 , 5 μ M , 1 0 0 $\times$ 2 0 m m）上の H P L C により、溶出剤として 0 . 0 7 % の T H F を含む水-アセトニトリル混合物（2 0 m l / 分の流速で 2 0 分にわたる勾配 9 5 / 5 ~ 6 0 / 4 0 容量）を用いて精製する。こうして、1 8 8 m g の 4 - クロロ-2-メチルアミノ-6-ニトロキノリンを黄色粉末の形態で得る。 40
 その質量スペクトルは下記のとおりである：

E I (7 0 e v) $m/z = 237$ $\text{M}^{+ \cdot}$
 基準ピーク、一塩化物ピークの同位体未分解複合体
 $m/z = 208$ $[\text{M} - \text{NCH}_3]^{+ \cdot}$
 一塩化物ピークの同位体未分解複合体

2 , 4 - ジクロロ-6-ニトロキノリンは、前の実施例に記載したように製造することができる。

【0160】

○ 4-ジメチルアミノ-2-メチルアミノキノリン-7-アミン (A6/B6/C6) は、下記のように手順を行うことによって得ることができる：
 25 μ l の 2 M 塩酸水溶液を、500 μ l の THF に溶解した 52 mg の N7-ベンズヒドリリデン-4-ジメチルアミノ-2-メチルアミノキノリン-7-アミンに加える。室温で 2 時間攪拌したのち、反応混合物に 0.5 M 塩酸水溶液を追加し、酢酸エチル-シクロヘキサン (1/2 容量) 混合物で洗浄する。次いで 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を添加して水相の pH を 8 とし、ジクロロメタンで抽出する。次いで、こうして得られた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。こうして、29 mg の 4-ジメチルアミノ-2-メチルアミノキノリン-7-アミンをベージュ色油状物の形態で得る。10
 その特性は下記のとおりである：

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm) : 2.45 (s : 3H) ; 2.91 (s : 6H) ; 5.53 (s : 2H) ; 6.45 (s : 1H) ; 6.75~6.90 (mt : 2H) ; 7.70 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 1H)。

EI (70 eV) $m/z = 201$ $\text{M}^{+\cdot}$ 基準ピーク

$m/z = 186$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$

$m/z = 158$ $[\text{M} - \text{NC}_2\text{H}_5]^{\cdot+}$

【0161】

N7-ベンズヒドリリデン-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-7-アミンは、次のように製造することができる：
 2 ml の 1,2-ジメトキシエタンに溶解した、100 mg の 7-クロロ-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンを 5-クロロ-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンとの比率 70/30 (モル) の混合物の形態で、41.2 mg のトリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム、35.4 mg の 2-シクロヘキシルホスフィノ-2'- (N,N-ジメチルアミノ) ビフェニルおよび 221.2 mg の炭酸セシウムの混合物にアルゴン中で加える。次いで 90.6 μ l のベンゾフェノンイミンを加え、反応混合物を 100°C で 72 時間加熱する。室温に戻したのち、水を添加して反応媒質を加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン/メタノール (勾配 100/0~94/6 容量) を用いて、シリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、25 mg の N7-ベンズヒドリリデン-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-7-アミンをベージュ色固体の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：30

EI (70 eV) $m/z = 365$ $\text{M}^{+\cdot}$

$m/z = 364$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 基準ピーク

$m/z = 288$ $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5]^{\cdot+}$

【0162】

7-クロロ-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンは、次のように製造することができる：
 500 mg の 4,7-ジクロロ-2-メチルキノリンを、4,5-ジクロロ-2-メチルキノリンとの比率 70/30 (モル) の混合物の形態で、1.63 g の炭酸カリウムおよび 1.96 g の塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に 12 ml の DMF に溶解する。反応混合物を 100°C で 3 時間攪拌する。室温に戻したのち、不溶分を濾過して除去し、濾液を減圧濃縮する。水を添加して残留物を加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。次いで有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。こうして、623 mg の 7-クロロ-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンを 5-クロロ-4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリンとの比率 70/30 の混合物の形態で、ベ 40
 50

ージュ色油状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

E I (70 eV) $m/z=220$ M^{+}

基準ピーク、一塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z=184$ $[M - HCl]^{+}$

$m/z=169$ $[184 - CH_3]^{+}$

【0163】

4,7-ジクロロ-2-メチルキノリンは、次のように製造することができる：

7.6 ml の $POCl_3$ 中の、500 mg の 7-クロロ-2-メチルキノリン-4-オール
[5-クロロ-2-メチルキノリン-4-オールとの比率 70/30 (モル) の混合物の
形態] の溶液を、還流下に 3 時間加熱する。室温に戻したのち、反応混合物を減圧濃縮し、
次いで水に溶解させる。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して水相の pH を 8 と
なし、こうして得られた沈殿を濾過して回収し、水洗したのち、減圧乾燥する。こうして、
539 mg の 4,7-ジクロロ-2-メチルキノリンを、4,5-ジクロロ-2-メチルキノリンとの
比率 70/30 (モル) の混合物の形態で、紫色固体の形態で得る。その質量
スペクトルは下記のとおりである：

E I (70 eV) $m/z=211$ M^{+}

基準ピーク、二塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z=176$ $[M - Cl]^{+}$

二塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z=140$ $[176 - Cl]^{+}$

7-クロロ-2-メチルキノリン-4-オールは、特許 EP 97585 および EP 56765 に記載されたように製造することができる。

【0164】

6-ジメチルアミノフェナントリジン-2-アミン (C14) は、下記のように手順
を行うことにより製造することができる：

メタノール-ジクロロメタン (3/1 容量) 混合物に溶解した 210 mg の 6-ジメチル
アミノ-2-ニトロフェナントリジンを、20 mg の炭素上 10% パラジウムの存在下に
水素雰囲気中に 12 時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。こ
うして、186 mg の 6-ジメチルアミノフェナントリジン-2-アミンを黄色泡状物の
形態で得る。その特性は下記のとおりである：

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(CD_3)_2SO-d_6$, δ ppm) : 3.07
(s : 6H) ; 5.50~6.50 (非常に広幅の未分解複合体 : 2H) ; 7.05 (dd
, $J=9$ および 2.5 Hz : 1H) ; 7.64 (d, $J=9$ Hz : 1H) ; 7.65 (d,
 $J=2.5$ Hz : 1H) ; 7.71 (広幅 t, $J=8$ Hz : 1H) ; 8.25 (広幅 d
, $J=8$ Hz : 1H) ; 8.47 (広幅 d, $J=8$ Hz : 1H)。

質量スペクトル：

E I (70 eV) $m/z=237$ M^{+}

基準ピーク

$m/z=222$ $[M - CH_3]^{+}$

$m/z=208$ $[222 - CH_2]^{+}$

$m/z=194$ $[M - NC_2H_5]^{+}$

【0165】

6-ジメチルアミノ-2-ニトロフェナントリジンは、次のように製造することができる：

10

20

30

40

50

211 mg の 6-クロロ-2-ニトロフェナントリジンを、600 mg の炭酸カリウムおよび711 mg の塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に4 ml のDMFに溶解する。反応混合物を100℃で3時間加熱する。室温に戻したのち、水を添加して加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。こうして、211 mg の 6-ジメチルアミノ-2-ニトロフェナントリジンを黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

EI (70 eV) $m/z = 267$ M^{+}

$m/z = 266$ $[M - H]^{+}$ 基準ピーク

$m/z = 252$ $[M - CH_3]^{+}$

$m/z = 220$ $[266 - NO_2]^{+}$

$m/z = 177$ $[220 - NC_2H_5]^{+}$

10

【0166】

6-クロロ-2-ニトロフェナントリジンは、次のように製造することができる：

2 ml の POC1₃ 中の 200 mg の 2-ニトロ-6(5H)-ニトロフェナントリジンの溶液を、還流下に3時間加熱する。室温に戻したのち、沈殿が得られるまで反応混合物にシクロヘキサンを追加し、この沈殿を濾過して回収し、次いで水に溶解させる。こうして得られた水相のpHを、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加して8となし、生成した沈殿を濾過して回収し、水洗したのち、減圧乾燥する。こうして、215 mg の 6-クロロ-2-ニトロフェナントリジンを白色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

20

EI (70 eV) $m/z = 258$ M^{+}

基準ピーク、一塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z = 228$ $[M - NO]^{+}$

一塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z = 212$ $[M - NO_2]^{+}$

一塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z = 120$ $[M - CNO_2]^{+}$

一塩化物ピークの同位体未分解複合体

$m/z = 177$ $[212 - C1]^{+}$

30

【0167】

o-1-ジメチルアミノイソキノリン-7-アミン(C15)は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

40

8 ml のメタノール-ジクロロメタン混合物(3/1容量)に溶解した、390 mg の 1-ジメチルアミノ-7-ニトロイソキノリンを1-ジメチルアミノ-5-ニトロキノリンとの比率40/60(モル)の混合物の形態で、40 g の炭素上10%パラジウムの存在下に水素雰囲気中(5バル)に12時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。溶出剤としてシクロヘキサン-イソプロパノール(勾配100/0~90/10容量)を用いて、シリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、50 mg の 1-ジメチルアミノイソキノリン-7-アミンを褐色粉末の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

¹H NMR スペクトル(300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ ppm) : 2.91 (s : 6H) ; 5.57 (広幅 s : 2H) ; 7.05~7.20 (mt : 3H) ; 7.56

50

(d, J = 9 Hz : 1 H) ; 7.74 (d, J = 6 Hz : 1 H)。

質量スペクトル：

EI (70 eV)	m/z=187	M⁺	
	m/z=186	[M - H] ⁺	
	m/z=172	[M - CH ₃] ⁺	
	m/z=158	[172 - CH ₂] ⁺	基準ピーク
	m/z=144	[M - C ₂ H ₅ N] ⁺	
	m/z=116	[144 - CH ₂ N] ⁺	

10

【0168】

1-ジメチルアミノ-7-ニトロイソキノリンは、次のように製造することができる：
 375 mg の 1-クロロ-7-ニトロイソキノリンを、1-クロロ-5-ニトロイソキノリンとの比率 40/60 (モル) の混合物の形態で、1.24 g の炭酸カリウムおよび 1.46 g の塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に 6 ml の DMF に溶解する。反応混合物を 100 °C で 3 時間攪拌する。室温に戻したのち、水を添加して加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。こうして、390 mg の 1-ジメチルアミノ-7-ニトロイソキノリンを 1-ジメチルアミノ-5-ニトロイソキノリンとの比率 40/60 の混合物の形態で、赤色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

20

EI (70 eV)	m/z=217	M⁺	
	m/z=216	[M - H] ⁺	基準ピーク
	m/z=202	[M - CH ₃] ⁺	
	m/z=188	[202 - CH ₂] ⁺	
	m/z=170	[216 - NO ₂] ⁺	
	m/z=156	[170 - CH ₂] ⁺	

30

【0169】

1-クロロ-7-ニトロイソキノリンは、次のように製造することができる：
 6 ml の POCl₃ 中の、580 mg の 7-ニトロイソキノリン-1-オール [5-ニトロイソキノリン-1-オールとの比率 40/60 (モル) の混合物の形態] の溶液を、還流下に 3 時間加熱する。室温に戻したのち、沈殿が得られるまでシクロヘキサンを反応混合物に追加し、この沈殿を濾過して回収し、次いで水に吸収させる。こうして得られた水相の pH を、28% 水酸化アンモニウム水溶液を添加して 8 となし、生成した沈殿を濾過して回収し、水洗したのち、減圧乾燥する。こうして、412 mg の 1-クロロ-7-ニトロイソキノリンを、1-クロロ-5-ニトロイソキノリンとの比率 40/60 (モル) の混合物の形態で、白色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

40

EI (70 eV)	m/z=208	M ⁺ •	基準ピーク
	m/z=178	[M - NO] ⁺	
	m/z=173	[M - Cl] ⁺	
	m/z=162	[202 - NO ₂] ⁺	
	m/z=150	[178 - CO] ⁺	
	m/z=126	[173 - HNO ₂] ⁺	
	m/z=99	[126 - HCN] ⁺	

10

【0170】

7-ニトロイソキノリン-1-オールは、次のように製造することができる：
 500mgの1-イソキノリノールを5mlの濃硫酸に0℃で溶解する。次いで348mgの硝酸カリウムを加えたのち、反応混合物を0℃で1時間、次いで室温で一夜攪拌する。次いで水-氷混合物に注ぎ、こうして得られた水溶液のpHを、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加して8にする。得られた沈殿を濾過して回収し、水洗し、減圧濃縮する。580mgの7-ニトロイソキノリン-1-オールを5-ニトロイソキノリン-1-オールとの比率40/60（モル）の混合物の形態で、黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

20

DCI (NH ₃)	m/z=208	MNH ₄ ⁺	
	m/z=191	MH ⁺	
	m/z=161	[M - NO] ⁺	
	m/z=146	[M' H] ⁺ •	始めに相当する

【0171】

o 4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-N-メチルアミン（C16）は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

170mgの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-N-メチルアセトアミドを、濃塩酸溶液と37% w/wの水との混合物（2/1容量）の3ml中で還流下に2時間加熱する。室温に戻したのち、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加してpHを8となし、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。こうして、120mgの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-N-メチルアミンを黄色油状物の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

30

¹H NMR スペクトル（300MHz, (CD₃)₂SO-d₆, δ ppm）：2.48（s：3H）；2.79（d, J=5Hz：3H）；2.89（s：6H）；6.00（q, J=5Hz：1H）；6.71（mt：2H）；7.06（dd, J=9および2.5Hz：1H）；7.57（d, J=9Hz：1H）。

質量スペクトル：

40

EI (70 eV)	m/z=215	M ⁺ •	基準ピーク
	m/z=200	[M - CH ₃] ⁺	
	m/z=185	[M - NHCH ₃] ⁺ •	
DCI (NH ₃)	m/z=216	MH ⁺	

【0172】

4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-N-メチルアセトアミドは、次のように製造することができる：

45mgの水素化ナトリウム（油中60%）を、2mlのDMFに溶解した250mlの

50

4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アセトアミドを0℃で加える。室温で20分間攪拌したのち、反応媒質を再び0℃に冷却し、77μlのヨウ化メチルを加える。室温で2時間攪拌したのち、水を加え、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール混合物（勾配100/0～90/10容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、170mgの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-N-メチルアセトアミドを黄色油状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

EI (70 eV) $m/z=257$ M^{+} 基準ピーク

$m/z=215$ $[M - COCH_3]^+$

$m/z=185$ $[M - CH_3CONH_2]^+$

DCI (NH₃) $m/z=216$ MH^+

10

【0173】

4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アセトアミドは、次のように製造することができる：

415μlのトリエチルアミン、211μlの無水酢酸および9mgのDMA Pを、3mlのジクロロメタンに溶解した300mlの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミンに加える。反応混合物を還流下に2時間加熱する。室温に戻したのち、水を加え、水相をおよびジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧濃縮する。こうして、263mgの4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アセトアミドをベージュ色泡状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

20

EI (70 eV) $m/z=243$ M^{+} 基準ピーク

$m/z=201$ $[M - COCH_2]^+$

$m/z=43$ $[COCH_3]^+$

4-ジメチルアミノ-2-メチルキノリン-6-アミンは、特許WO 01/40218に記載されたように製造することができる。

30

【0174】

o 4-ジメチルアミノ-2-フェニルキノリン-6-アミン (C17) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

360mgの4-ジメチルアミノ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドを、6mlの濃塩酸-水混合物（2/1容量）中で還流下に2時間加熱する。室温に戻したのち、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加してpHを8となし、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧濃縮する。こうして、310mgの4-ジメチルアミノ-2-フェニルキノリン-6-アミンを褐色油状物の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ ppm) : 2.96 (s : 6H) ; 5.57 (広幅 s : 2H) ; 7.05 (d, J = 2.5 Hz : 1H) ; 7.10 (dd, J = 9および2.5 Hz : 1H) ; 7.28 (s : 1H) ; 7.42 (tt, J = 7.5および1.5 Hz : 1H) ; 7.50 (t, J = 7.5 Hz : 2H) ; 7.72 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8.05 (広幅 d, J = 7.5 Hz : 2H)。

40

質量スペクトル：

E I (70 e v) $m/z = 263$ $M^{+ \cdot}$ 基準ピーク
 $m/z = 248$ $[M - CH_3]^+$
 $m/z = 219$ $[M - N(CH_3)_2]^+$
DCI (NH₃) $m/z = 264$ MH^+

【0175】

4-ジメチルアミノ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドは、次のように製造することができる：

400mgの4-クロロ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドを、1.86gの炭酸カリウムおよび1.10gの塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に15mlのDMFに溶解する。反応混合物を150℃で6時間攪拌する。室温に戻したのち、水を添加して加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで真空濃縮する。こうして、360mgの4-ジメチルアミノ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドを褐色油状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

10

E I (70 e v) $m/z = 305$ $M^{+ \cdot}$ 基準ピーク
 $m/z = 262$ $[M - COCH_3]^+$
 $m/z = 246$ $[262 - CH_2]^+$
 $m/z = 43$ $[COCH_3]^+$

20

【0176】

4-クロロ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドは、次のように製造することができる：

2mlのPOC1₃中の3800mgの4-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドの溶液を、還流下に3時間加熱する。室温に戻したのち、シクロヘキサンを沈殿が得られるまで反応混合物に追加し、この沈殿を濾過して回収し、次いで水に溶解させる。こうして得られた水相のpHを、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加して8となし、生成した沈殿を濾過して回収し、水洗し、次いで減圧乾燥する。こうして、400mgの4-クロロ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドを黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

30

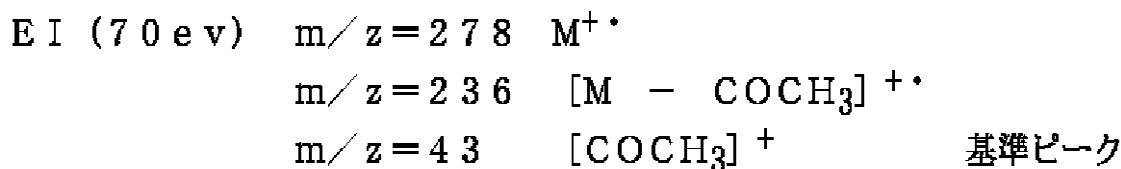
E I (70 e v) $m/z = 296$ $M^{+ \cdot}$
 $m/z = 254$ $[M - COCH_3]^+$ 基準ピーク
 $m/z = 219$ $[254 - C1]^+$
 $m/z = 43$ $[COCH_3]^+$

【0177】

4-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドは、次のように製造することができる：

40

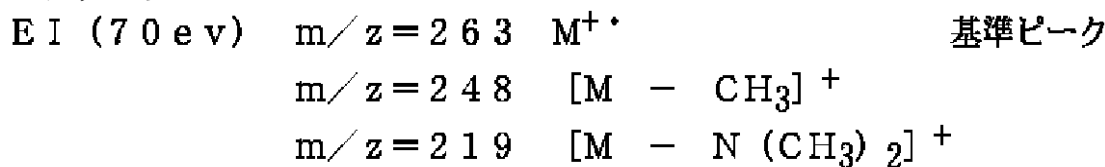
1gの3-(4-アセチルアミノフェニルアミノ)-3-フェニルアクリル酸エチルを、20mlのdowtherm Aに還流下に注ぐ。45分後、温度を室温に戻し、シクロヘキサンを沈殿が生成するまで反応媒質に追加し、この沈殿を濾過して回収し、シクロヘキサンで洗浄したのち、減圧乾燥する。こうして、688mgの4-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-6-アセトアミドをオーカー色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：



【0178】

3-(4-アセチルアミノフェニルアミノ)-3-フェニルアクリル酸エチルは、次のように製造することができる：

634 ml のベンゾイル酢酸エチル、6 滴の酢酸および 1.13 g の *drierite* を、2 ml の乾燥エタノール中の 500 mg の 4-アミノアセトアニリドに加える。反応混合物および還流下に 48 時間加熱する。室温に戻したのち、不溶分を濾過して除去し、濾液を減圧濃縮する。こうして、1.03 g の 3-(4-アセチルアミノフェニルアミノ)-3-フェニルアクリル酸エチルを黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：



20

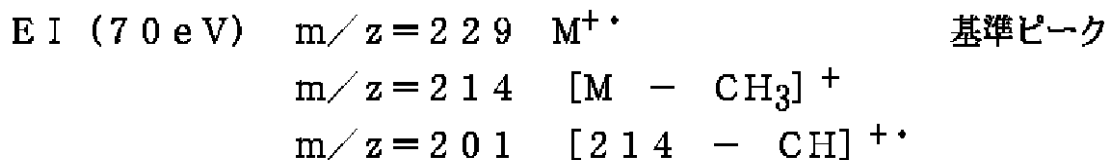
【0179】

o 4-ジメチルアミノ-2-イソプロピルキノリン-6-アミン (C18) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

4 ml のメタノール-ジクロロメタン混合物 (2/1 容量) に溶解した、315 mg の 4-ジメチルアミノ-2-イソプロピル-6-ニトロキノリンを、4-ジメチルアミノ-2-イソプロピル-8-ニトロキノリンとの比率 8.5/1.5 の混合物の形態で、20 mg の炭素上 10% パラジウムの存在下に水素雰囲気中 (5 バール) に 12 時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン/メタノール (勾配 95/5 ~ 85/15 容量) を用いて、シリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、142 mg の 1-ジメチルアミノイソキノリン-7-アミンを褐色ワックス状物の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO-*d*₆, δ ppm) : 1.29 (d, J = 7 Hz : 6 H) ; 2.88 (s : 6 H) ; 3.02 (mt : 1 H) ; 5.38 (広幅 s : 2 H) ; 6.68 (s : 1 H) ; 6.95 ~ 7.10 (mt : 2 H) ; 7.58 (d, J = 9 Hz : 1 H)。

質量スペクトル：



40



【0180】

4-ジメチルアミノ-2-イソプロピル-6-ニトロキノリンは、次のように製造することができる：

450 mg の 4-クロロ-2-イソプロピル-6-ニトロキノリンを、4-クロロ-2-イソプロピル-8-ニトロキノリンとの比率 8.5/1.5 の混合物の形態で、1.2 g の炭酸カリウムおよび 1.47 g の塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に 12 ml の DMF に溶解する。反応混合物を 100 °C で 3 時間攪拌する。室温に戻したのち、水を添加して加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネ

50

シウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。こうして、317mgの4-ジメチルアミノ-2-イソプロピル-6-ニトロキノリンを4-ジメチルアミノ-2-イソプロピル-8-ニトロキノリンとの比率8.5/1.5(モル)の混合物の形態で、褐色ワックス状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

EI (70 eV) $m/z=259$ M^{+}

$m/z=244$ $[M - CH_3]^+$ 基準ピーク

$m/z=231$ $[244 - CH]^+$

$m/z=212$ $[M - HNO_2]^+$

$m/z=198$ $[244 - NO_2]^+$

10

【0181】

4-クロロ-2-イソプロピル-6-ニトロキノリンは、次のように製造することができる：

4mlのPOCl₃中に、475mgの2-イソプロピル-6-ニトロキノリン-4-オールを2-イソプロピル-8-ニトロキノリン-4-オールとの比率8.5/1.5(モル)の混合物の形態で含む溶液を、還流下に3時間加熱する。室温に戻したのち、反応混合物に水およびシクロヘキサンを追加し、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加して水相のpHを8にする。沈殿が生成し、これを濾過して回収し、水相をジクロロメタンで抽出する。併せた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧乾燥する。450mgの4-クロロ-2-イソプロピル-6-ニトロキノリンを4-クロロ-2-イソプロピル-8-ニトロキノリンとの比率8.5/1.5(モル)の混合物の形態で、赤色固体の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

20

EI (70 eV) $m/z=250$ M^{+}

$m/z=235$ $[M - O]^+$ 基準ピーク

$m/z=222$ $[244 - CH]^+$

$m/z=203$ $[M - HNO_2]^+$

$m/z=189$ $[203 - CH_3]^+$

30

DCI (NH₃) $m/z=251$ MH^{+}

【0182】

2-イソプロピル-6-ニトロキノリン-4-オールは、次のように製造することができる：

450mgの2-イソプロピル-1H-ニトロキノリン-4-オンを、5mlの濃硫酸に0℃で溶解する。次いで243mgの硝酸カリウムを加え、反応混合物を0℃で1時間、次いで室温で一夜攪拌する。次いで水-氷混合物に注ぎ、こうして得られた水溶液を、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加してpH8にする。沈殿が生成し、これを濾過して回収し、減圧乾燥する。こうして、510mgの2-イソプロピル-6-ニトロキノリン-4-オールを2-イソプロピル-8-ニトロキノリン-4-オールとの比率8.5/1.5(モル)の混合物の形態で、黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

40

E I (70 eV) $m/z=232$ $M^{+\bullet}$ 基準ピーク
 $m/z=217$ $[M - CH_3]^+$
 $m/z=204$ $[244 - CO]^{+\bullet}$
 $m/z=186$ $[M - NO_2]^{+\bullet}$
 $m/z=171$ $[186 - CH_3]^+$

【0183】

2-イソプロピル-1H-ニトロキノリン-4-オンは、次のように製造することができる： 10

115 ml のメタノールに溶解した 4.09 g の 2-イソプロピル-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルを、400 mg の炭素上 10% パラジウムの存在下に水素雰囲気中（5 バール）に 12 時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール混合物（勾配 100/0 ~ 95/5 容量）を用いて、シリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、750 mg の 2-イソプロピル-1H-ニトロキノリン-4-オンを白色固体の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

E I (70 eV) $m/z=187$ $M^{+\bullet}$
 $m/z=172$ $[M - CH_3]^+$ 基準ピーク
 $m/z=159$ $[244 - CO]^{+\bullet}$
 $m/z=133$ $[M - C_3H_7]^{+\bullet}$

20

【0184】

2-イソプロピル-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルは、次のように製造することができる：

750 mg の 4-オキソ-4H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルおよび 1.5 ml のトリイソプロピルシリル-トリフルオロメタンスルホネートの混合物を、アルゴン中で 1 時間ゆっくりと攪拌する。次いで 15.4 ml のジクロロメタン、ならびに 0.65 ml の 2,6-ルチジンを加える。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、THF 中の 2 M イソプロピルマグネシウム溶液の 2.8 ml を滴下する。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで水-氷混合物を添加して加水分解する。こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥したのち、減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタンを用いて、シリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、596 mg の 2-イソプロピル-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-2H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルを無色油状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

30

E I (70 eV) $m/z=479$ $M^{+\bullet}$ 基準ピーク
 $m/z=436$ $[M - C_3H_7]^+$
 $m/z=392$ $[436 - C_3H_8]^+$

40

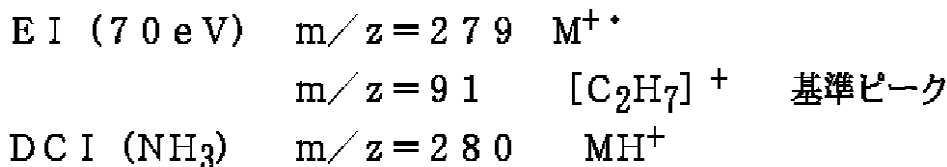
【0185】

4-オキソ-4H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルは、次のように製造することができる：

179 mg の水素化ナトリウム（油中 60%）を、3 ml の tert-ブタノール中の 500 ml の 4-ヒドロキシキノリンを 30℃ で加え、反応混合物をガスの発生が止むまで 50℃ に加熱する。次いで温度を室温にし、673 μ l のクロロギ酸ベンジルを滴下したのち、媒質および 3 時間攪拌する。次いで反応媒質を 10 ml の水で加水分解し、0.5 M 塩酸水溶液を添加して pH を 4 にする。こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出し、

50

硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール混合物（勾配100/0～97/3容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、890mgの4-オキソ-4H-キノリン-1-カルボン酸ベンジルを白色の粘調油状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：



【0186】

10

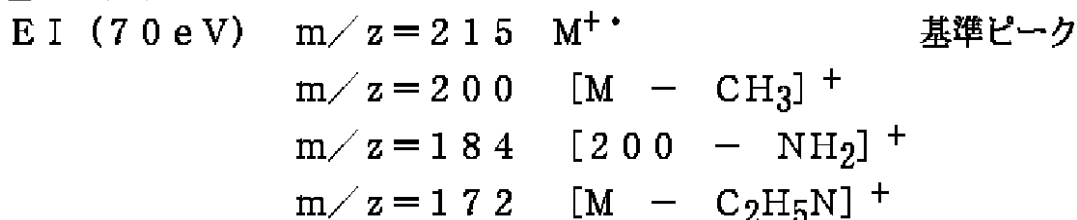
o 2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノキノリン-6-アミン (C19) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

8mlのジクロロメタン-メタノール混合物（1/3容量）に溶解した、472mgの2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノ-6-ニトロキノリンを2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノ-8-ニトロキノリンとの比率35/65（モル）の混合物の形態で、45mgの炭素上10%パラジウムの存在下に水素雰囲気中（5パール）に12時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液および減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール混合物（勾配100/0～75/25容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、168mgの2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノキノリン-6-アミンをキャラメル色粉末の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

20

¹H NMR スペクトル（300MHz, (CD₃)₂SO d6, δ ppm）：2.29（s：3H）；2.57（s：3H）；3.24（s：6H）；5.59（未分解ピーク：2H）；6.70（s：1H）；7.33（広幅 s：1H）；7.50（広幅 s：1H）。

質量スペクトル：



30

【0187】

2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノ-6-ニトロキノリン-6-アミンは、次のように製造することができる：

500mgの4-クロロ-2,7-ジメチル-6-ニトロキノリンを4-クロロ-2,7-ジメチル-8-ニトロキノリンとの比率35/65（モル）の混合物の形態で、1.46gの炭酸カリウムおよび1.72gの塩酸ジメチルアンモニウムの存在下に、8mlのDMFに溶解する。反応混合物を100℃で3時間攪拌する。室温に戻したのち、水を添加して加水分解し、こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧濃縮する。こうして、476mgの2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノ-6-ニトロキノリンを2,7-ジメチル-4-ジメチルアミノ-8-ニトロキノリンとの比率35/65（モル）の混合物の形態で、キャラメル色固体の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

40

E I (70 eV)	m/z=245	M⁺•	基準ピーク
	m/z=228	[M - OH] ⁺	
	m/z=215	[M - NO] ⁺ •	
	m/z=199	[M - NO ₂] ⁺ •	
	m/z=183	[M - CH ₃] ⁺	

【0188】

4-クロロ-2,7-ジメチル-6-ニトロキノリンは、次のように製造することができる：

5 ml の POC l₃ 中に、660 mg の 2,7-ジメチル-6-ニトロキノリン-4-オールを 2,7-ジメチル-8-ニトロキノリン-4-オールとの比率 35/65 (モル) の混合物の形態で含む溶液を、還流下に 3 時間加熱する。室温に戻したのち、沈殿が得られるまでシクロヘキサンを反応混合物に追加し、この沈殿を濾過して回収し、次いで水に溶解させる。こうして得られた水相の pH を 2.8% 水酸化アンモニウム水溶液を添加して 8 とし、水洗し、次いで減圧乾燥する。こうして、516 mg の 4-クロロ-2,7-ジメチル-6-ニトロキノリンを 4-クロロ-2,7-ジメチル-8-ニトロキノリンとの比率 35/65 (モル) の混合物の形態で、黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

E I (70 eV)	m/z=236	M⁺•	基準ピーク
	m/z=219	[M - OH] ⁺	
	m/z=206	[M - NO] ⁺ •	
	m/z=190	[M - NO ₂] ⁺ •	
	m/z=155	[M - NO ₂ - Cl] ⁺	

【0189】

2,7-ジメチル-6-ニトロキノリン-4-オールは、次のように製造することができる：

625 mg の 2,7-ジメチルキノリン-4-オールを 0℃ で 6 ml の濃硫酸に溶解する。次に、365 mg の硝酸カリウムを加え反応混合物を 0℃ で 1 時間、そして室温で一晩攪拌する。次いで、水-氷混合物に注加し、このようにして得られた水溶液の pH を 2.8% 水酸化アンモニウム水溶液を加えて pH 7 とする。得られた沈殿を濾過により回収し、水洗し、次いで減圧下に乾燥する。こうして、787 mg の 2,7-ジメチル-6-ニトロキノリン-4-オールを 2,7-ジメチル-8-ニトロキノリン-4-オールとの比率 35/65 (モル) の混合物の形態で、黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

E I (70 eV)	m/z=218	M⁺	基準ピーク
	m/z=201	[M - OH] ⁺	
	m/z=172	[M - NO ₂] ⁺	
	m/z=144	[M - HNO ₂ -CO] ⁺	

【0190】

2,7-ジメチルキノリン-4-オールは、次のように製造することができる：

3.54 g の 3-m-トリルアミノブター-2-エンオイク酸エチルを 30 ml の d o w t h e r m A に還流下に注ぐ。45 分後、温度を室温にし、沈殿が生成するまでシクロヘキサンを反応媒質に追加し、この沈殿を濾過して回収し、シクロヘキサンで洗浄したの

10

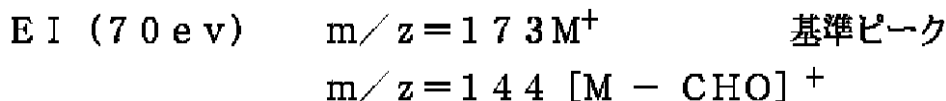
20

30

40

50

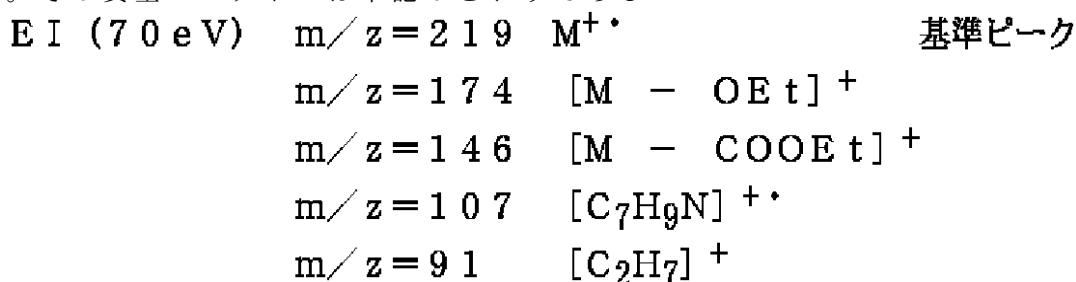
ち乾燥する。溶出剤としてシクロヘキサン-イソプロパノール混合物（勾配 95 / 5 ~ 60 / 40 容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、416 mg の 2,7-ジメチル-6-ニトロキノリン-4-オールを白色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：



【0191】

3-*m*-トリルアミノブタ-2-エンオイック酸エチルは、次のように製造することができる：

2.59 ml のアセト酢酸エチル、24 滴の酢酸および 6.29 g の *drierite* を 8 ml の無水エタノール中の 2 ml の *m*-トリルイジンに加える。反応混合物を 48 時間還流下に加熱する。室温に戻した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧で濃縮する。こうして、3.54 g の 3-*m*-トリルアミノブタ-2-エンオイック酸エチルを無色油の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：



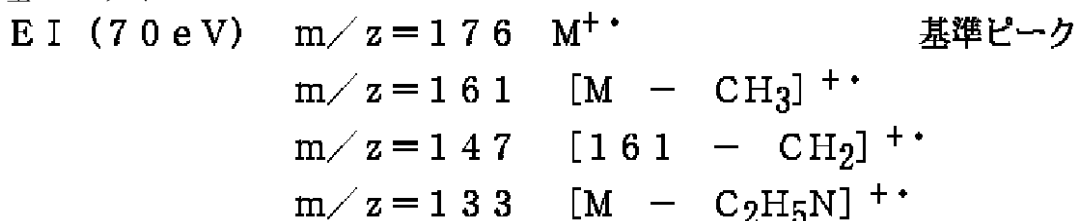
【0192】

o-2-ジメチルアミノ-1*H*-ベンゾイミダゾール-5-アミン (C21) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

3.2 ml のジクロロメタン-メタノール混合物（1 / 3 容量）中の 250 mg の 2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-1*H*-ベンゾイミダゾールを、25 mg の炭素上 10% パラジウムの存在下に水素雰囲気中（1 バール）に 12 時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール / アンモニア 2 M 混合物（勾配 100 / 0 ~ 90 / 10 容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、66 mg の 2-ジメチルアミノ-1*H*-ベンゾイミダゾール-5-アミンを褐色油状物の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(CD_3)_2SO-d_6$, δ ppm)。1 位の NH および 3 位の NH の一異性体の 50 / 50 混合物を観察することができる。2.97 および 2.98 (2 s : 合計 6 H) ; 4.40 および 4.50 (2 未分解複合体 : 合計 2 H) ; 6.70 および 6.77 (2 広幅 d, $J = 9$ Hz : 合計 1 H) ; 6.65 および 6.66 (2 s : 合計 1 H) ; 6.81 および 6.88 (2 広幅 d, $J = 9$ Hz : 合計 1 H) ; 10.68 および 10.80 (2 未分解複合体 : 合計 1 H)。

質量スペクトル：



【0193】

2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-1*H*-ベンゾイミダゾールは、次のように製造することができる：

4 ml の DMF に溶解した 500 mg の 2-クロロ-5-ニトロ-1*H*-ベンゾイミダゾ

10

20

30

40

50

ールを、825mgの塩酸ジメチルアンモニウムおよび395mgのp-トルエンスルホン酸の存在下に、100℃で20時間加熱する。室温に戻したのち、水を加え、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮する。こうして、239mgの2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾールを褐色固体の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

EI (70 eV)	m/z=206	M ⁺ •	基準ピーク
	m/z=191	[M - CH ₃] ⁺ •	
	m/z=177	[191 - CH ₂] ⁺ •	
DCI (NH ₃)	m/z=107	M ⁺	
	m/z=177	[MH - NO] ⁺	基準ピーク

10

2-クロロ-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾールは、文献に記載されたように製造することができる (Jung, F. ; Delvare C. ; Boucherot D. ; Hamon, A., J. Med.Chem. 1991, 34 (3), 1110-1116)。

【0194】

o 2-ジメチルアミノ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-アミン (C₂₂) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

20

314mgの2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾールを、6mlのDMF中の122mgの水素化ナトリウム (油中60%) の溶液に加える。110μlのヨードメタンを加えたのち、反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を追加する。水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮する。12mlのジクロロメタン-メタノール混合物 (1/3容量) 中の残留物を、32mgの炭素上10%パラジウムの存在下に水素雰囲気中 (1パール) に12時間装入する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール/アンモニア2M混合物 (勾配100/0~90/10容量) を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、46mgの2-ジメチルアミノ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-アミンを褐色油状物の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

30

¹H NMR スペクトル (300MHz, (CD₃)₂SO-d₆, δ ppm) : 2.81 (s : 6H) ; 3.48 (s : 3H) ; 4.75 (未分解複合体 : 2H) ; 6.40 (dd, J = 9および2.5Hz : 1H) ; 6.46 (d, J = 2.5Hz : 1H) ; 7.05 (d, J = 9Hz : 1H)。

質量スペクトル：

EI (70 eV)	m/z=190	M ⁺ •	基準ピーク
	m/z=175	[M - CH ₃] ⁺ •	
	m/z=161	[175 - CH ₂] ⁺ •	
	m/z=147	[M - C ₂ H ₅ N] ⁺ •	

40

2-ジメチルアミノ-5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾールは、前の実施例に記載したように製造することができる。

【0195】

o 1-ジメチルアミノ-3-メチルイソキノリン-7-アミン (C₂₄) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

12mlのジクロロメタン-メタノール混合物 (1/3容量) に溶解した190mgの1-ジメチルアミノ-3-メチル-7-ニトロイソキノリンを、18mgの炭素上10%パラジウムの存在下に水素雰囲気中 (5パール) に12時間装入する。セライト上で濾過したのち、濾液を減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール/アンモニア2

50

M混合物（勾配100/0～90/10容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、42mgの1-ジメチルアミノ-3-メチルイソキノリン-7-アミンを橙色ペースト状物の形態で得る。その特性は下記のとおりである：

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm) : 2.37 (s : 3H) ; 2.90 (s : 6H) ; 5.42 (広幅 s : 2H) ; 6.92 (s : 1H) ; 7.03 (dd, $J = 9$ および 2.5 Hz : 1H) ; 7.09 (d, $J = 2.5$ Hz : 1H) ; 7.45 (d, $J = 9$ Hz : 1H)。

質量スペクトル：

EI (70 eV) $m/z = 201$ $\text{M}^{+\bullet}$ 基準ピーク

$m/z = 186$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^{+\bullet}$

$m/z = 172$ $[186 - \text{CH}_2]^{+\bullet}$

$m/z = 158$ $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^{+\bullet}$

DCI (NH_3) $m/z = 202$ MH^+

10

【0196】

1-ジメチルアミノ-3-メチル-7-ニトロイソキノリンは、次のように製造することができる：

810mgの2-(1-アセチル-2-オキソプロピル)-5-ニトロベンズニトリルを、10mlの塩酸ジメチルアミンの40%水溶液中で、40℃の温度で16時間加熱する。室温に戻したのち、30mlの2.5N塩酸水溶液を加え、次いで水相を酢酸エチルで洗浄する。5N水酸化ナトリウム水溶液を添加して水相をpH8となし、生成した沈殿を濾過して回収し、減圧乾燥する。こうして、190mgの1-ジメチルアミノ-3-メチル-7-ニトロイソキノリンを橙色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

20

EI (70 eV) $m/z = 231$ $\text{M}^{+\bullet}$ 基準ピーク

$m/z = 216$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^{+\bullet}$

$m/z = 202$ $[216 - \text{CH}_2]^{+\bullet}$

DCI (NH_3) $m/z = 232$ MH^+ 基準ピーク

$m/z = 202$ $[\text{M} - \text{NO}] \text{H}^+$

30

2-(1-アセチル-2-オキソプロピル)-5-ニトロベンズニトリルは、文献に記載されたように製造することができる (Shinkai, H; Ito, T.; Iida, T.; Kitao, Y.; Yamada, H.; Uchida, I. J. Med. Chem. 2000, 43 (24), 4667-4677)。

【0197】

9-ジメチルアミノアクリジン-2-アミン (C26) は、下記のように手順を行うことにより製造することができる：

40

385mgの9-フェノキシアクリジン-2-アミンを、12mlのTHF中2Mジメチルアミン溶液中で、120℃で15時間加熱する。室温に戻し、減圧濃縮したのち、ジクロロメタンを加え、有機相を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮する。溶出剤としてジクロロメタン-メタノール混合物（勾配100/0～95/5容量）を用いてシリカカラム上のクロマトグラフィーにかけたのち、47mgの9-ジメチルアミノアクリジン-2-アミンを黄色ラッカー状物のけ遺体で得る。その特性は下記のとおりである：

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm) : 2.22 (s : 6H) ; 5.77 (広幅 s : 2H) ; 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz : 1H) ; 7.

50

3.1 (dd, $J = 9$ および $2.5 \text{ Hz} : 1 \text{ H}$) ; 7.45 (幅広 t, $J = 8 \text{ Hz} : 1 \text{ H}$) ; 7.59 (幅広 t, $J = 8 \text{ Hz} : 1 \text{ H}$) ; 7.86 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1 \text{ H}$) ; 7.98 (幅広 t, $J = 8 \text{ Hz} : 1 \text{ H}$) ; 8.17 (幅広 d, $J = 8 \text{ Hz} : 1 \text{ H}$) 。

質量スペクトル：

EI (70 eV) $m/z = 237$ $M^{+ \cdot}$ 基準ピーク

$m/z = 222$ $[M - \text{CH}_3]^{+ \cdot}$

$m/z = 207$ $[222 - \text{CH}_3]^{+ \cdot}$

DCI (NH_3) $m/z = 238$ MH^+

10

【0198】

9-フェノキシアクリジン-2-アミンは、次のように製造することができる： 50 ml のメタノールに溶解した 494 mg の 9-フェノキシアクリジン-2-トリフルオロアセトアミドに、30 ml の水および 940 mg の炭酸カリウムを追加する。反応媒質を還流下に5時間加熱する。室温に戻し、減圧濃縮したのち、水を加え、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相をおよび硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮する。こうして、385 mg の 9-フェノキシアクリジン-2-アミンを橙色泡状物の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

EI (70 eV) $m/z = 286$ $M^{+ \cdot}$ 基準ピーク

$m/z = 209$ $[M - \text{C}_6\text{H}_5]^{+ \cdot}$

DCI (NH_3) $m/z = 287$ MH^+

20

【0199】

9-フェノキシアクリジン-2-トリフルオロアセトアミドは、次のように製造することができる： 770 mg の 9-クロロアクリジン-2-トリフルオロアセトアミドを、2.23 g のフェノール中で 100°C で15時間加熱する。室温に戻したのち、ジクロロメタンを加え、有機相を1N水酸化ナトリウム水溶液および水で順次に洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮する。こうして、594 mg の 9-フェノキシアクリジン-2-トリフルオロアセトアミドを赤色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

30

DCI (NH_3) $m/z = 383$ MH^+

$m/z = 287$ $M^+ \text{H}^+$ 別の生成物 ($M - \text{COCF}_3 + \text{H}$)

【0200】

9-クロロアクリジン-2-トリフルオロアセトアミドは、次のように製造することができる： 7 ml の POCl_3 中の 725 mg の 2-トリフルオロアセトアミドアクリドン、還流下に30分間加熱する。室温に戻し、減圧濃縮したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成した沈殿を濾過して回収し、水洗し、次いで減圧乾燥する。こうして、770 mg の 9-クロロアクリジン-2-トリフルオロアセトアミドを黄色粉末の形態で得る。その質量スペクトルは下記のとおりである：

40

EI (70 eV) $m/z = 324$ $M^{+ \cdot}$ 基準ピーク

$m/z = 254$ $[M - \text{HCF}_3]^{+ \cdot}$

$m/z = 227$ $[M - \text{COCF}_3]^{+ \cdot}$

$m/z = 200$ $[227 - \text{HCN}]^{+ \cdot}$

$m/z = 164$ $[200 - \text{HCl}]^{+ \cdot}$

【0201】

50

E I (70 eV) m/z = 306 M⁺ · 基準ピーク
m/z = 237 [M - CF₃]⁺ ·
m/z = 209 [M - CO]⁺ ·

10

20

E I (70 eV)	m/z = 201	M ⁺ •	基準ピーク
	m/z = 186	[M - CH ₃] ⁺ •	
	m/z = 172	[186 - CH ₂] ⁺ •	
	m/z = 158	[M - C ₂ H ₅ N] ⁺ •	
DCI (NH ₃)	m/z = 202	MH ⁺	

30

40

EI (70 eV)	m/z=231	M ⁺ •	基準ピーク
	m/z=216	[M - CH ₃] ⁺ •	
	m/z=202	[216 - CH ₂] ⁺ •	
DCI (NH ₃)	m/z=232	MH ⁺	基準ピーク
	m/z=202	[M - NO] H ⁺	

2-(1-アセチル-2-オキソプロピル)-5-ニトロベンズニトリルは、文献に記載されたように製造することができる (Shinkai, H; Ito, T.; Iida, T.; Kitao, Y.; Yamada, H.; Uchida, I. J. Med. Chem. 2000, 43 (24), 4667-4677)。

【0204】

・Cが基 [1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである生成物は、Cが基 (1H-インドール-5-イル) アミノである相当する生成物 (これ自体は、実施例185の手順を行うことにより製造される) を、下記の条件下で手順を行うことによって製造することができる：

0.2 mmol のCが基 (1H-インドール-5-イル) アミノである生成物を、1.5 ml のDMF中の0.22 mmolの水素化ナトリウムの懸濁液にアルゴン中で加える。

反応混合物を室温でガスの発生が止むまで攪拌する。次いで、0.5 ml のDMF中の0.22 mmolのジメチルアミノエチルクロリドの溶液を加える。この溶液それ自体は、0.22 mmolのジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩をDMF中の0.24 mmolの水素化ナトリウムの懸濁液に加えることによって得る。反応が終了したとき、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で加水分解する。こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧濃縮する。こうして、シリカ上で精製したのち、Cが基 [1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである相当する生成物を得る。

【0205】

・Cが基 [1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである生成物はまた、Cが基 [1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである相当する生成物から、下記の条件下で手順を行うことによって製造することができる：

0.24 mmolのトリエチルアミンおよび0.22 mmolのメタンスルホンクロリドを、3 mlのジクロロメタン-THF (2/1容量) 混合物中の、Cが基 [1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである生成物の0.2 mmolの溶液に加える。反応が終了し、減圧濃縮したのち、得られた残留物を水を添加して加水分解し、28%水酸化アンモニウム水溶液を添加して水相のpHを8にする。生成した沈殿を濾過して回収し、乾燥し、次いで3 mlのメタノールに再溶解し、1 mlの2Mジメチルアミンのメタノール溶液を追加する。オートクレーブ中で80℃で15時間加熱したのち、反応混合物を減圧濃縮し、次いで生成して、Cが基 [1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである生成物を得る。

【0206】

・Cが、基 [1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル] アミノである生成物それ自体は、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル) インドールから、実施例185の手順を行うことによって製造され、後者の生成物それ自体は、下記の条件下で手順を行うことによって製造することができる：

5-ニトロ-1-(2-ヒドロキシエチル) インドールは、次のように製造することができる：120 μlの濃塩酸水溶液 (37%) を含む2 mlのメタノール中の1 mmolの5-ニトロ-1-(2-tert-ブチルジメチルシリルオロキシエチル) インドールの溶液を、室温で15時間攪拌する。次いで反応混合物に1 mlの28%水酸化アンモニウ

ム水溶液を追加したのち、減圧濃縮する。こうして、シリカ上で精製したのち、5-ニトロ-1-(2-ヒドロキシエチル)インドールを得る。

【0207】

5-ニトロ-1-(2-tert-ブチルジメチルシリルオロキシエチル)インドールは、次のように製造することができる：1mmolの5-ニトロインドールを、2mlのDMF中の1.1mmolの水素化ナトリウムの懸濁液にアルゴン中で加える。反応混合物をガスの発生が止むまで室温で攪拌し、次いで1.2mmolの(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシランを加える。反応が終了したとき、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で加水分解する。こうして得られた水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで減圧濃縮する。こうして、シリカ上で精製したのち、5-ニトロ-1-(2-tert-ブチルジメチルシリルオロキシエチル)インドールを得る。

10

【0208】

・Cが、基4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A14)、または4-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A15)、または4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A16)、または4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A17)、または4-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ホモピペラジン-1-イル(A18)、または4-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル(A19)、または4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A20)、または4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A21)、または4-[3-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ホモピペラジン-1-イル(A22)、または4-[3-(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル(A23)、または4-[2-(モルホリン-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A24)、または4-[2-(モルホリン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A25)、または4-[3-(モルホリン-1-イル)プロピル]ホモピペラジン-1-イル(A26)、または4-[3-(モルホリン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル(A27)、または4-[2-(1H-イミダゾ[4,5b]ピリジン-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A28)、または4-[2-(1H-イミダゾ[4,5b]ピリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A29)、または4-[3-(1H-イミダゾ[4,5b]ピリジン-1-イル)プロピル]ホモピペラジン-1-イル(A30)、または4-[3-(1H-イミダゾ[4,5b]ピリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル(A31)、または4-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A32)、または4-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A33)、または4-[3-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピル]ホモピペラジン-1-イル(A34)、または4-[3-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル(A35)、または4-[2-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ホモピペラジン-1-イル(A36)、または4-[2-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル(A37)、または4-[3-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピル]ホモピペラジン-1-イル(A38)、または4-[3-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル(A39)、または4-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)アミノエチル]ホモピペラジン-1-イル(A40)、または4-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)アミノエチル]ピペラジン-1-イル(A41)、または4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)アミノプロピル]ホモピペラジン-1-イル(A42)、または4-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)アミノプロピル]ピペラジン-1-イル(A43)

20

30

40

50

)、または4- {2- [2- (1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノエチル} ホモピペラジン-1-イル (A 44)、または4- {2- [2- (1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノエチル} ピペラジン-1-イル (A 45)、または4- {3- [2- (1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノプロピル} ホモピペラジン-1-イル (A 46)、または4- {3- [2- (1H-イミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシメチル-エチル] アミノプロピル} ピペラジン-1-イル (A 47) である生成物。

【0209】

一般式 (I b) のタイプ A の基を導入するために必要なアミンは以下のものである。

・市販されているもの：

10

- 1- (2-ピロリジノエチル) ピペラジン (A 14)
- 1- (2-モルホリノエチル) ピペラジン (A 25)
- 1- (2-モルホリノプロピル) ピペラジン (A 27)

・または、文献に記載のように製造されるもの：

- 1- (2-1H-イミダゾール-1-エチル) ピペリジン (A 17)

WO 01/96323による

- 1- (3-1H-イミダゾール-1-プロピル) ピペリジン (A 19)

欧州特許出願 EP 350145による

【0210】

・または、下記のように製造されるもの：

20

生成物は並行固相合成によって有利に製造できると考えられる。この場合、下記のように手順を行って、最初に基 A を生成することが特に有利である：

○ イミダゾールカルボニル基で置換された Wang 樹脂 (Wang and Hauke Tetrahedron Letters, 1997, 37, 6529-32 により製造) の 5 g、50 ml のテトラヒドロフランおよび 1.44 g の 2- (1,4-ジアゼピン-1-イル) エタン-1-オールを順次に、100 ml の 3 頸フラスコに加える。反応物を磁気攪拌器で攪拌する。14 時間後、媒質を濾過し、THF で 6 回連続的に洗浄する。上記で得られた生成物を 50 ml の 3 頸フラスコに加える。50 ml のピリジンおよび 1.91 g のパラトルエンスルホンクロリドを順次に加える。反応物を磁気攪拌器で攪拌する。14 時間後、媒質を濾過し、ピリジンで 1 回、次いで THF で 6 回連続的に洗浄する。上記で得られた生成物を 50 ml の 3 頸フラスコに加える。50 ml の DMF および 1.2 g のイミダゾールを順次に加える。反応物を約 80 °C に加熱しながら磁気攪拌器で攪拌する。14 時間後、媒質を濾過し、DMF で 1 回、次いで THF で 6 回連続的に洗浄する。上記で得られた生成物を 25 ml の丸底フラスコに加える。1.5 時間後、反応物を濾過する。濾液を取っておき、固体を 20 ml の CH₂Cl₂ で洗浄する。濾液を混合し、乾燥する。4- [2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル] ホモピペリジン-1-イル (A 16) の TFA 塩を得る。

30

【0211】

実施例 204

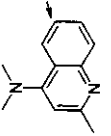
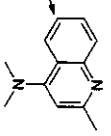
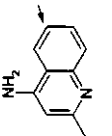
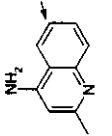
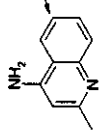
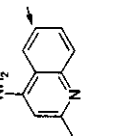
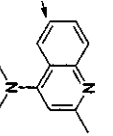
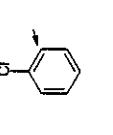
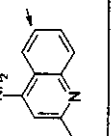
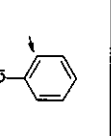
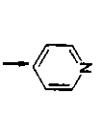
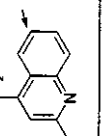
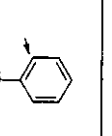
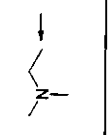
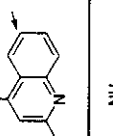
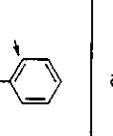
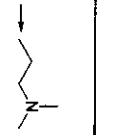
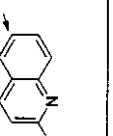
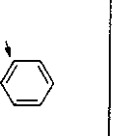
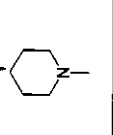
表 1 に示した種々の例示化合物 1 ~ 176 の G-四量体、抗テロメラーゼおよび細胞毒活性は、上記の手順に従って決定される。

40

【0212】

【表 1】

表 1

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

10

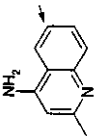
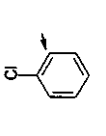
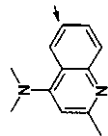
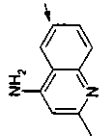
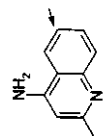
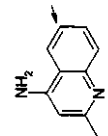
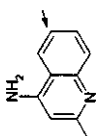
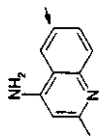
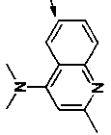
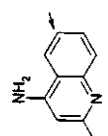
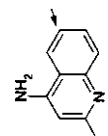
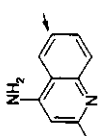
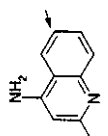
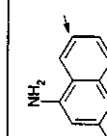
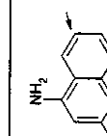
20

30

40

【 0 2 1 3 】

【 表 2 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
8		H		H	N			1,5	3,2	
9		H		H	N		H	10,0	0,1	
10		H		H	N		H	8,9	0,36	
11		H		H	N		H	11,4	0,16	
12		H		H	N		H	9,4	0,3	
13		H		H	N		H	7,2	0,26	
14		H		H	N			4,4	0,21	

【 0 2 1 4 】

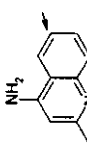
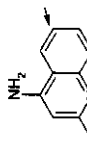
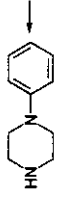
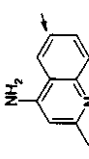
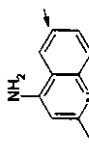
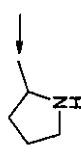
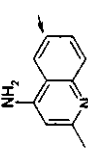
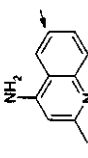
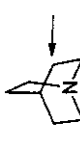
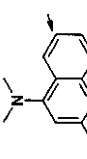
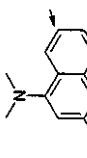
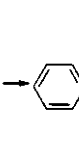
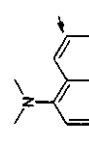
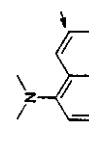
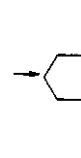
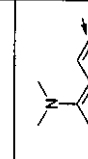
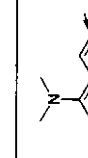
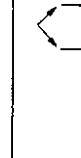
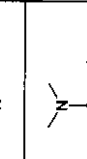
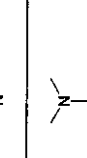
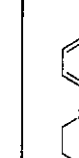
【 表 3 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
15		H		H	N		H	2,7	0,19	1,85
16		H		H	N		H	7,3	0,08	
17		H		H	N		H	17,1	0,1	2,73
18		H		H	N		H	2,4	1,2	2,86
19		H		H	N		H	3,5	0,53	0,3
20		H		H	N			6,4	0,44	0,35
21		H		H	N		H	11,0		

10

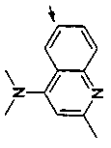
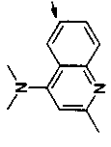
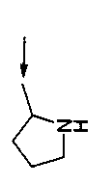
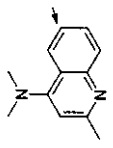
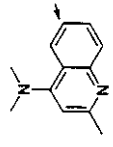
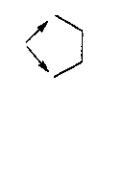
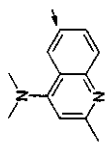
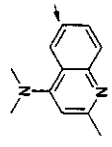
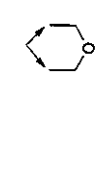
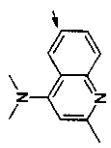
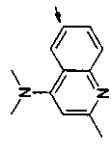
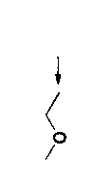
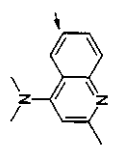
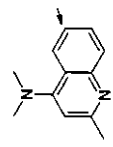
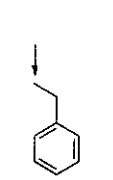
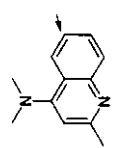
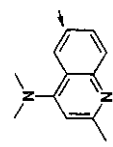
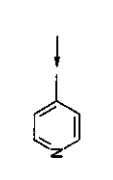
20

30

40

【 0 2 1 5 】

【 表 4 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
22		H		H	N		H	2,7	0,34	
23		H		H	N			9,2	3,0	
24		H		H	N			9,7	1,6	
25		H		H	N		H	4,2	2,2	
26		H		H	N		H	4,8	1,1	
27		H		H	N		H	11,0	0,6	1.0

10

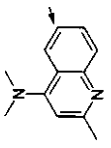
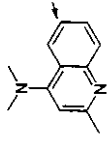
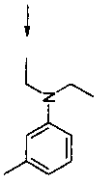
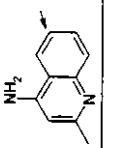
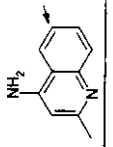
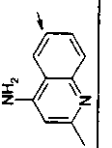
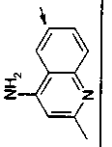
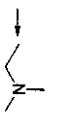
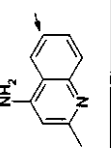
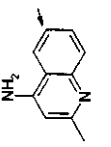
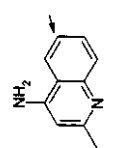
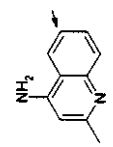
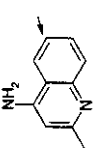
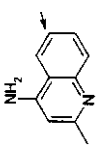
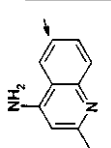
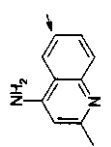
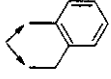
20

30

40

【 0 2 1 6 】

【 表 5 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
28		H		H	N		H	10.6	0.9	1.5
29		H		H	O		ない	20.3 4.5	0.32 0.47	
30		H		H	O		ない	6.8 15.5	1.1 0.24	
31		H		H	O		ない	15.3	0.3	
32		H		H	O		ない	10.0	0.3	
33		H		H	O		ない	10.0	0.4	
34		H		H	N			5.0	0.68	15

10

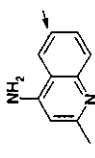
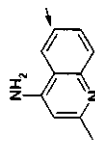
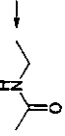
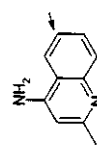
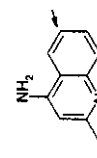
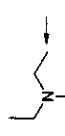
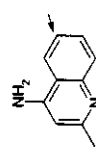
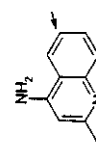
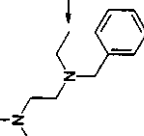
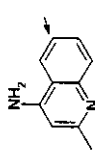
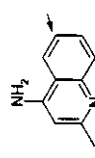
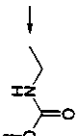
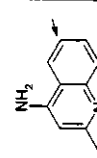
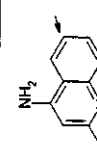
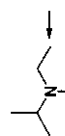
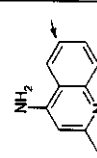
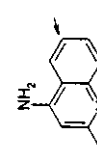
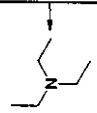
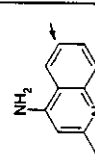
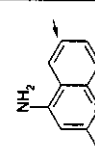
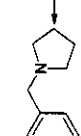
20

30

40

【 0 2 1 7 】

【 表 6 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R3'	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
35		H		H	N		H	11.0	0.5	
36		H		H	N		H	17.5	0.24	
37		H		H	N		H	17.5	0.23	
38		H		H	N		H	9.5	1.0	
39		H		H	N		H	19.5	0.23	
40		H		H	N			19	0.23	
41		H		H	N		H	19	0.36	9.9

10

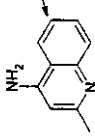
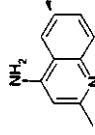
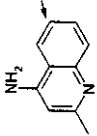
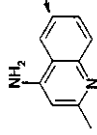
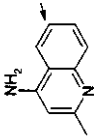
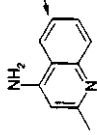
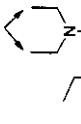
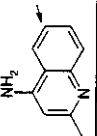
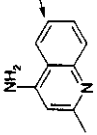
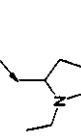
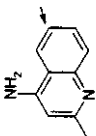
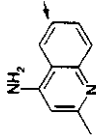
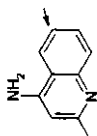
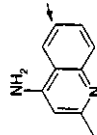
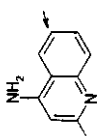
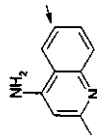
20

30

40

【 0 2 1 8 】

【 表 7 】

実施例	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
42		H		H	N			15.5	0.05	
43		H		H	N			18	0.18	10
44		H		H	N			17	0.1	
45		H		H	N		H	16.5	0.33	
46		H		H	N		H	18.5	1	
47		H		H	N		H	8	0.2	
48		H		H	N		Me	14	0.1	

10

20

30

40

【 0 2 1 9 】

【 表 8 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
49		H		H	N		H	10	1	
50		H		H	N		H	7	0.22	
51		H		H	N			11	0.26	
52		H		H	N		H	6.5	1.3	
53		H		H	N		Et	15.5	0.2	
54		H		H	N		H	16	0.17	

10

20

30

40

【 0 2 2 0 】

【 表 9 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
55		H		H	N			15.5	0.21	
56		H		H	N		H	2.5	0.35	
57		H		H	N			8	0.3	
58		H		H	N			6	0.22	
59		H		H	N			11	0.19	
60		H		H	N		H	6	3.0	5.7

10

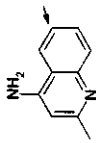
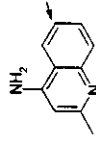
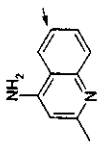
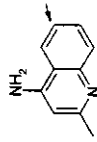
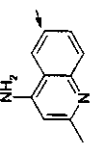
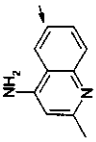
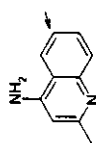
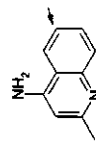
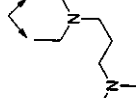
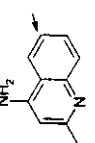
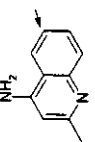
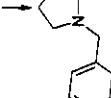
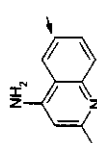
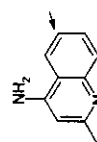
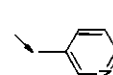
20

30

40

【 0 2 2 1 】

【 表 1 0 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
61		H		H	N		H		0.36	
62		H		H	N		H	7.5	1.2	
63		H		H	N		Me	11.5	0.19	
64		H		H	N			12	0.09	
65		H		H	N		Me	12.5	1	
66		H		H	N		H	9	0.28	

10

20

30

40

【 0 2 2 2 】

【 表 1 1 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
67		H		H	N		H	6.5	0.43	
68		H		H	N			8	0.3	11.5
69		H		H	N			18	0.16	
70		H		H	N			9.5	0.56	
71		H		H	N				0.35	12.4
72		H		H	N			9.5	0.21	

10

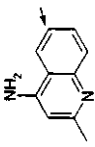
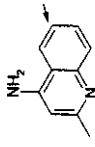
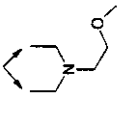
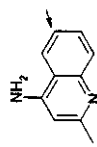
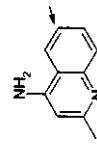
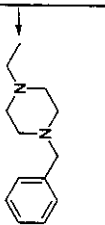
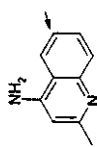
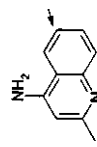
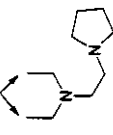
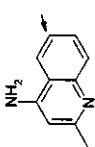
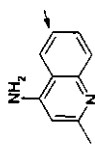
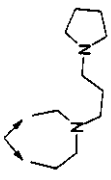
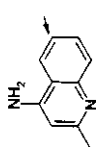
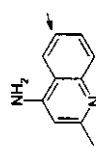
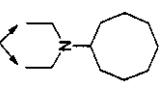
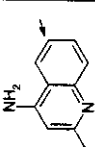
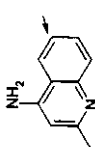
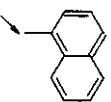
20

30

40

【 0 2 2 3 】

【 表 1 2 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
73		H		H	N			9.5	0.37	
74		H		H	N		H	9.5	0.14	
75		H		H	N			13.5	0.05	
76		H		H	N			19	0.11	
77		H		H	N			12.5	0.48	5.6
78		H		H	N		H		1.5	

10

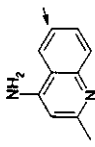
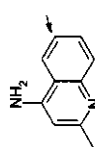
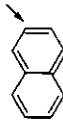
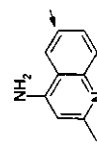
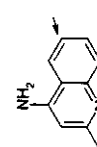
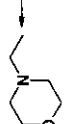
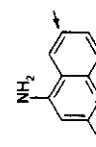
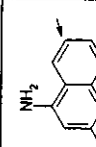
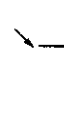
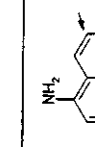
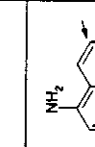
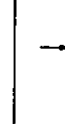
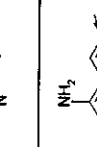
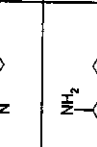
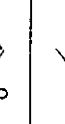
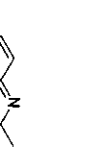
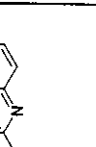
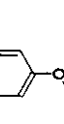
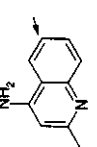
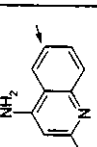
20

30

40

【 0 2 2 4 】

【表 1 3】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
79		H		H	N		H		3.6	
80		H		H	N		H		1.2	
81		H		H	N		H		1.4	
82		H		H	N		H		1.6	
83		H		H	N		H		1.2	14
84		H		H	N		H		2.2	
85		H		H	N		H		3.9	16

10

20

30

40

【 0 2 2 5 】

【 表 1 4 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
86		H		H	N			6	0.2	18.9
87		H		H	N		H		1.5	
88		H		H	N			6	0.11	
89		H		H	N		H		1.2	20
90		H		H	N		H	11	0.37	
91		H		H	N		H	7	0.37	
92		H		H	N			3.5	0.43	7.8

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

【 表 1 5 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
93		H		H	N		H	8	0.37	9.3
94		H		H	N		H		0.94	
95		H		H	N		H		0.93	
96		H		H	N		H		0.48	
97		H		H	N		H		0.69	
98		H		H	N		H	4	0.35	
99		H		H	N		H		0.6	

10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

【 表 1 6 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
100		H		H	N		H		0.45	
101		H		H	N		H		0.81	
102		H		H	N		H		0.57	
103		H		H	O		ない	7	0.28	11.34
104		H		H	O		ない	4.5	1.2	11.37
105		H		H	O		ない	12	0.24	11.57
106		H		H	O		ない	14.5	0.28	

10

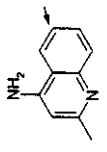
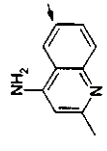
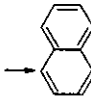
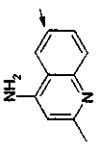
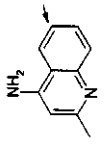
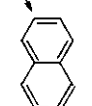
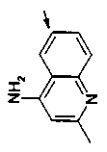
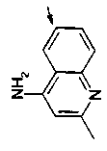
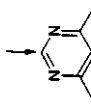
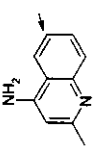
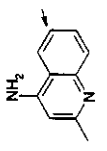
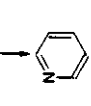
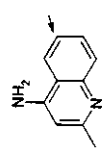
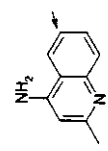
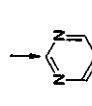
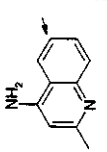
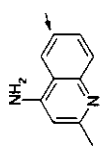
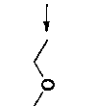
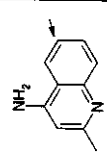
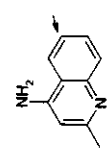
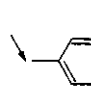
20

30

40

【 0 2 2 8 】

【 表 1 7 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
107		H		H	O		ない	4.5	0.37	
108		H		H	O		ない	3	0.37	
109		H		H	O		ない	4.5	0.34	
110		H		H	O		ない	20.5	0.61	
111		H		H	O		ない	23.5	0.48	
112		H		H	O		ない	15	0.32	
113		H		H	O		ない	6	0.53	

10

20

30

40

【 0 2 2 9 】

【 表 1 8 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
114		H		H	O		ない	13.5	1.26	
115		H		H	O		ない	13	0.5	1.6
116		H		H	S		ない		1.8	
117		H		H	S		ない	10.5 4.5	1.2 10	19.5
118		H		H	S		ない	3.5	1.4	13.7
119		H		H	S		ない	4.5		
120		H		H	S		ない	11.5	0.38	17.8

10

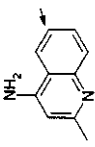
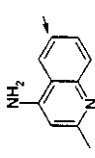
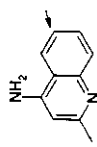
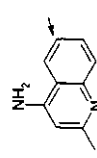
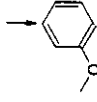
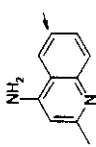
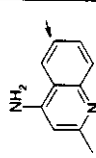
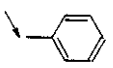
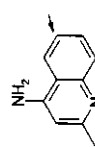
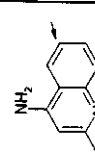
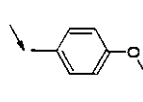
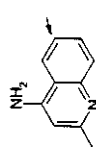
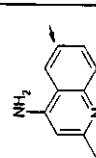
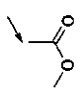
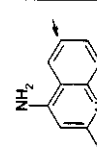
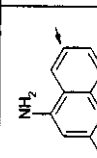
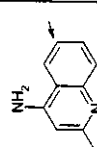
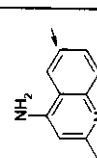
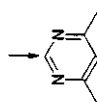
20

30

40

【 0 2 3 0 】

【 表 1 9 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
121		H		H	S		ない	4.5 12.5	0.4 0.36	
122		H		H	S		ない	13.5	0.37	
123		H		H	S		ない	3	1.3	11.6
124		H		H	S		ない	3	0.9	6.2
125		H		H	S		ない	14.5	0.36	
126		H		H	S		ない	19	0.67	11.4
127		H		H	S		ない	14	0.84	15.9

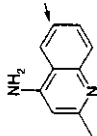
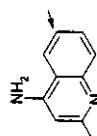
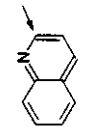
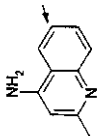
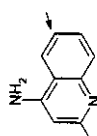
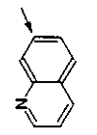
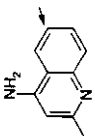
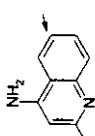
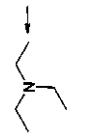
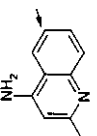
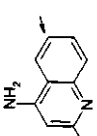
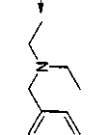
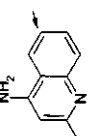
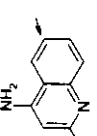
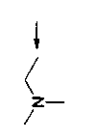
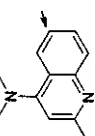
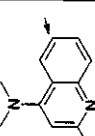
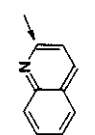
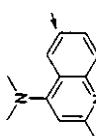
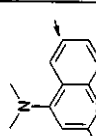
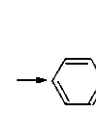
【 0 2 3 1 】
【 表 2 0 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
128		H		H	S		ない	15	0.39	2.86
129		H		H	S		ない	15.5	0.82	
130		H		H	S		ない	9	0.3	
131		H		H	S		ない	4.5	0.91	
132		H		H	S		ない	12.5	0.4	
133		H		H	S		ない	25	0.18	
134		H		H	no		ない	8	0.3	0.88

【 0 2 3 2 】
【 表 2 1 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
135		H		H	N			22	0.3	0.074
136		H		H	N			20.6	0.4	0.05
137		H		H	N			16	1	0.15
138		H		H	N		Me	22.5	0.2	0.039
139		H		H	N			23	0.3	0.039
140		H		H	N		H	5.5	1	0.512
141		H		H	N			7	0.9	0.096

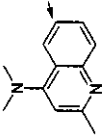
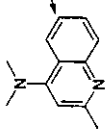
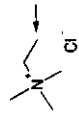
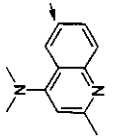
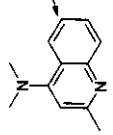
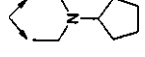
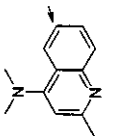
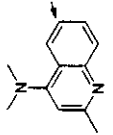
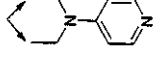
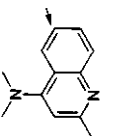
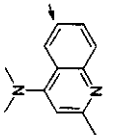
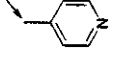
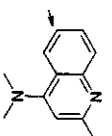
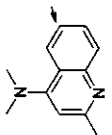
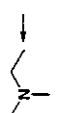
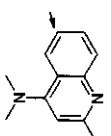
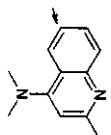
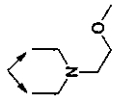
【 0 2 3 3 】
【 表 2 2 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
142		H		H	N		H	9.5	1	1.56
143		H		H	N			13	0.4	0.52
144		H		H	N			22.5	0.3	0.059
145		H		H	N		H	5	1	0.42
146		H		H	N		Et	6	0.6	0.175
147		H		H	N				1	0.21

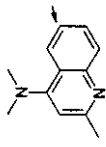
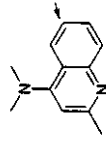
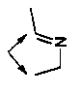
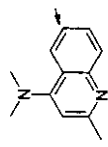
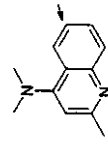
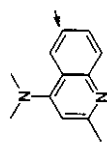
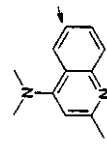
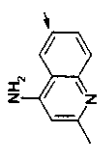
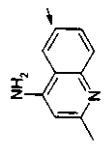
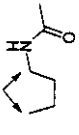
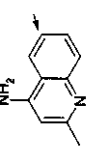
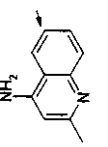
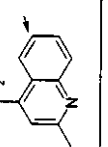
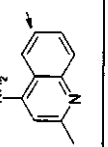
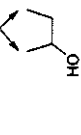
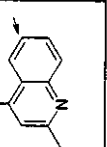
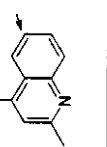
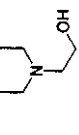
【 0 2 3 4 】
【 表 2 3 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
148		H		H	N			12	1.5	1.5
149		H		H	N			12.5	2.5	0.096
150		H		H	N		H	6.5	2.5	2.47
151		H		H	N			6.5	0.38	
152		H		H	N			9.5	0.47	
153		H		H	N			10	0.41	
154		H		H	N			19	0.2	

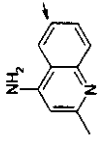
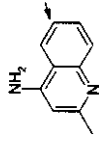
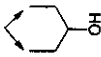
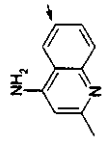
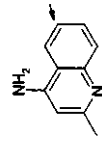
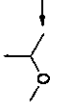
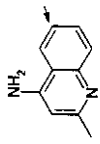
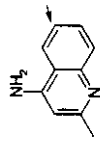
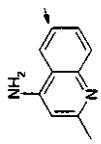
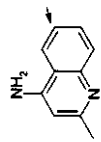
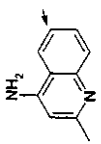
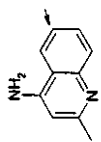
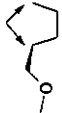
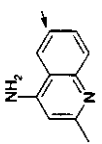
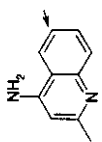
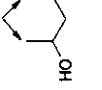
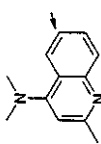
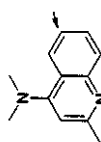
【 0 2 3 5 】
【 表 2 4 】

10

20

30

40

実施例	A11	R3	A12	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
155		H		H	N			14	0.39	
156		H		H	N		H	14.5	1.2	
157		H		H	N		H	12.5	1.4	
158		H		H	N		H	8	0.85	
159		H		H	N			10.5	0.43	10
160		H		H	N			10.5	0.36	
161		H		H	N			12	1.9	2.9

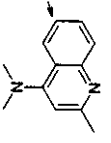
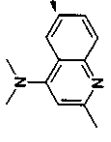
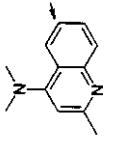
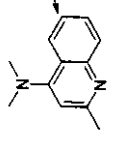
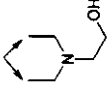
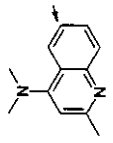
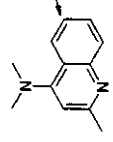
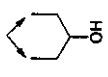
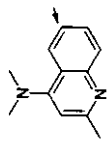
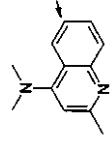
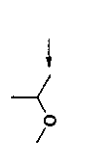
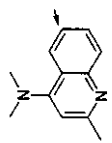
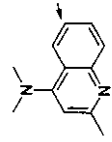
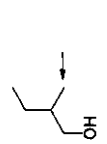
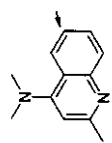
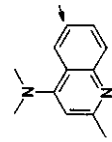
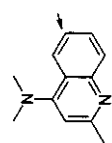
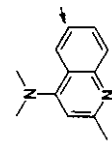
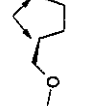
【 0 2 3 6 】
【 表 2 5 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
162		H		H	N			17	1.7	0.2
163		H		H	N			13	1.2	0.24
164		H		H	N			12.5	1.6	0.32
165		H		H	N		H	6.5	1.4	0.52
166		H		H	N		H	12.5	1.4	0.59
167		H		H	N		H	6	1.1	1.8
168		H		H	N			16.5	1.1	1.18

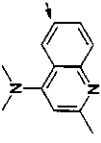
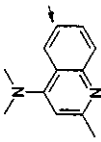
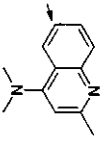
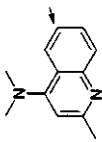
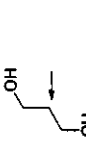
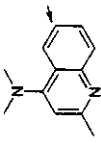
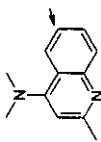
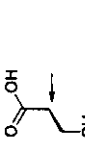
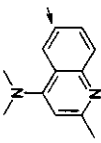
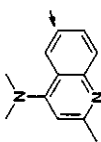
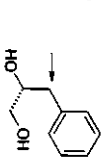
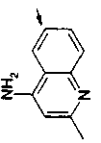
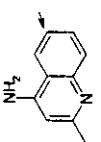
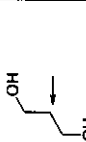
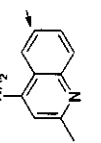
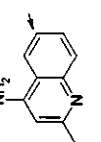
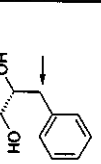
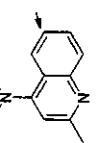
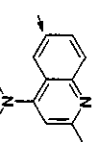
【 0 2 3 7 】
【 表 2 6 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cyotox. A549 IC50 μM
169		H		H	N			16.5	0.7	0.41
170		H		H	N		H	3	1.3	9.4
171		H		H	N		H	13	0.49	0.38
172		H		H	N		H	20	0.33	0.3
173		H		H	N		H	11.5	0.62	
174		H		H	N		H	6	0.26	9.7
175		H		H	N		H	3	3	0.94

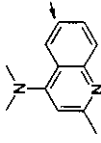
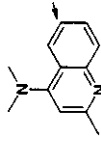
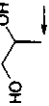
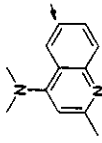
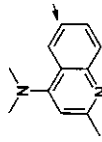
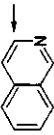
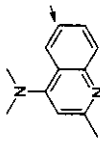
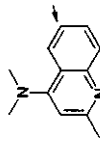
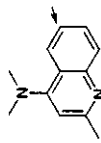
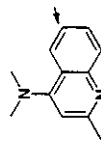
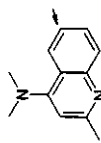
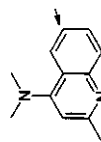
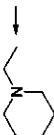
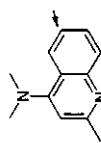
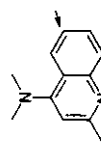
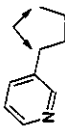
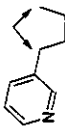
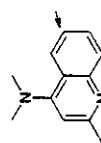
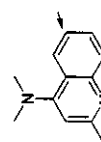
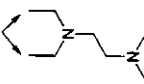
【 0 2 3 8 】
【 表 2 7 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
176		H		H	N		H	6	3	
177		H		H	S		ない	3	0.3	3
178		H		H	CH		H	14.7	2.3	
179		H		H	N		H	14	0.36	0.33
180		H		H	N		H	18.1	0.56	0.23
181		H		H	N			17.9	0.24	0.89
182		H		H	N			11	0.1	0.48

【 0 2 3 9 】

【 表 2 8 】

10

20

30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
183		H		H	S		ない	14.4	0.85	1.27
184		H		H	Z			9.4	1.2	
185		H		H	Z			5.4	0.02	
186		H		H	Z			3.8	0.01	10
187		H		H	Z		H	10.8	0.04	0.80
188		H		H	Z		H	12.1	0.02	0.85

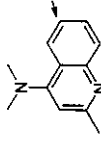
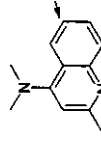
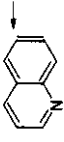
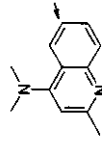
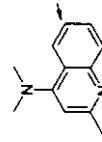
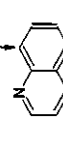
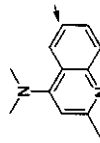
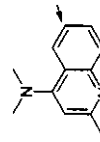
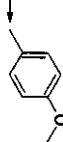
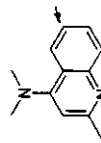
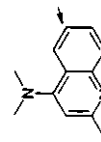
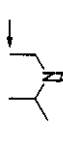
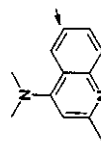
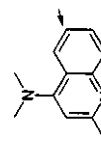
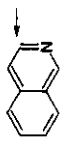
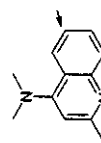
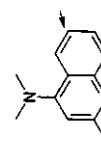
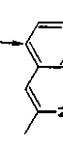
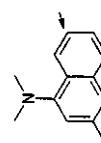
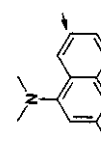
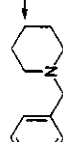
【 0 2 4 0 】
【 表 2 9 】

10

20

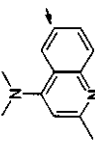
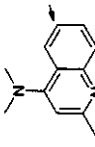
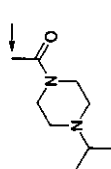
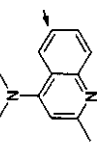
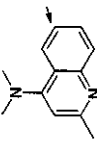
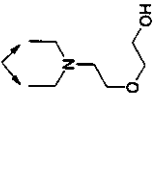
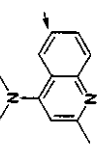
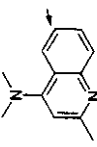
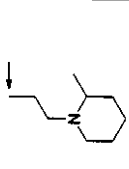
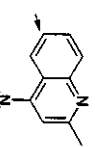
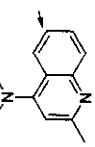
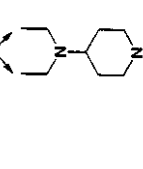
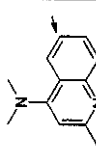
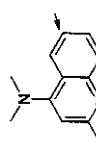
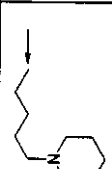
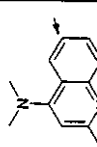
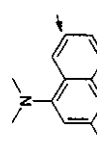
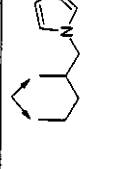
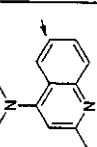
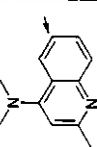
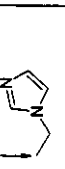
30

40

実施例	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 デルタ Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
189		H		H	N		H	5.9	0.04	0.99
190		H		H	N		H	9.5	0.02	3.17
191		H		H	N		H	13.8	0.02	1.14
192		H		H	N		H	14.4	0.1	0.13
193		H		H	N		H	9	0.1	1.47
194		H		H	N		H	3.9	0.1	0.35
195		H		H	N		H	11	0.1	4.85

【 0 2 4 1 】

【 表 3 0 】

実施例	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
196		H		H	O		ない	7.8		
197		H		H	N			12.7	0.9	
198		H		H	N		H	16.8	0.7	
199		H		H	N			22.8	0.4	
200		H		H	N		H	19.8	0.5	
201		H		H	N			12.9	1.4	
202		H		H	N		H	25.5	1.8	

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

(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
3 octobre 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/076975 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 401/14, 401/12, 453/02, A61K 31/53 // (C07D
401/14, 251:00, 215:00, 215:00) (C07D 401/14, 251:00,
215:00, 215:00, 215:00) (C07D 401/12, 251:00, 215:00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01005

(22) Date de dépôt international : 22 mars 2002 (22.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/09916 23 mars 2001 (23.03.2001) FR
01/10370 2 août 2001 (02.08.2001) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/TR]; 20 av-
enue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; AVENTIS
PIARMAS S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond
Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PG, PH, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KI,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications. sera republiée si des modifications sont
requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 02/076975 A1

(54) Title: CHEMICAL DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTI-TELOMERASE AGENT

(54) Titre : DÉRIVÉS CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

(57) Abstract: The invention concerns cancer therapy and novel anti-cancer agents having a very particular mechanism of activity.
The invention also concerns novel chemical compounds and their therapeutic use in humans.

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

1

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENTANTITELOMERASE

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

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

2

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

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

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

3

inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR₃ - répartiteur - NR'₃ - cycle aromatique

5 dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

10 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

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

 ◊ une benzamidine ou

 ◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

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

25 courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

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

30 ◊ une benzamidine ou

 ◊ une pyridine ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

4

- 5 ◊ un noyau phényle éventuellement substitué
 par un groupement halogène ; alkoxy en C1-
 C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement
 substitué par un ou plusieurs groupes
 10 alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en
 C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4,
 dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe
 alkyle et dont les parties alkyles peuvent
 ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ;
 15 alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino
 en C2-C4 ;
- 20 ◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou
 tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome
 par cycle à la condition qu'au moins un
 hétéroatome soit présent dans au moins un
 cycle éventuellement substitué par un ou
 plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par
 des groupes alkylène en C1-C4 ou
 alkénylène en C2-C4
- 25 • R3 et R'3, identiques ou différents,
 représentent indépendamment l'un de l'autre
 l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
 - 30 • le répartiteur représente :
 - un groupe triazine éventuellement
 substitué par un cycle aromatique tel que
 défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2)
 dans lequel X représente un atome d'azote
 N pour former NR1R2, un radical alkyle
 linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former
 alkr1R2, un atome d'oxygène O pour former
 OR1 ou un atome de soufre S pour former
 SR1,
 - avec R1 et R2 identiques ou différents
 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

5

un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus

5 éventuellement substitué ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle ou

10 homopipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle, pipéridinyle ou un radical pipéridyle

15 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical

20 benzoimidazolyle ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène ; un radical amino lui-même éventuellement substitué par un

25 deux radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, phénylalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

6

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

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

ou un de ses sels,

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

La présente invention a pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR₃ - répartiteur - NR'₃ - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

7

- ◊ une benzamidine ou
 - ◊ une pyridine
- le cycle aromatique représente
 - ◊ une quinoléine éventuellement substituée
- 5 par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
- 10 ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
 - ◊ une benzamidine ou
 - ◊ une pyridine ou
 - ◊ un noyau phényle éventuellement substitué
- 15 par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4,
- 20 dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4 ;
- 25 ◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou
- 30 plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

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

- le répartiteur représente :

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

9

substitué par un ou plusieurs alkyle avec
alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène,
étant entendu que lorsque XR1R2 représente
NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne
représentent pas tous deux hydrogène ou
5 alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2
différents ne représentent pas l'un
hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non
substitué
ou bien lorsque X représente N ou alkyle,
10 R1 et R2 forment ensemble avec X auquel
ils sont liés un radical monocyclique de 3
à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10
chaînons saturé ou insaturé renfermant
15 éventuellement un ou deux hétéroatomes
identiques ou différents choisis parmi N,
O ou S,
- un groupe diazine éventuellement
substitué par les mêmes groupes que la
20 triazine
ou un de ses sels,
ces composés étant sous toutes les formes isomères
possibles racémiques, énantiomères et diastéreo-isomères.
Parmi les composés de la présente invention, on peut
25 citer les composés tels que définis ci-dessus
caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et
R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi
30 les radicaux suivants : le radical amino lui-même
éventuellement substitué par un ou deux radicaux
identiques ou différents choisis parmi les radicaux
alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, alkylphénylalkyle,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

10

phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4 ; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, 5 salifié, estérifié ou amidifié ; imidazolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyl avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle 10 lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

Parmi les composés de la présente invention, on peut 15 citer les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) 20 dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1, 25 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les 30 radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxyalkylamino, dialcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylamino+, naphtylamino, phénylamino, acylamino,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

11

(alkyl) (phénylalkyl) amino,
(phényl) (alkyl) amino,
(alkylphényl) (alkyl) amino, hydroxy, alcoxy
en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4,
5 trifluorométhyle, acyle, carboxy libre,
salifié, estérifié ou amidifié,
imidazolyle, pyrrolidinyle éventuellement
substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle,
pipérazinyle et homopipérazinyle éventuel-
10 lement substitué(s) par alkyle ou
phénylalkyle avec alkyle en C1-C4,
morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou
phényle éventuellement substitué(s) par un
ou plusieurs radicaux choisis parmi les
15 radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino,
alkylamino et dialkylamino ; un cycle
aromatique tel que défini ci-dessus ; un
radical quinuclidine ; un radical
pyrrolidinyle lui-même éventuellement
20 substitué par un radical alkyle ou
phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un
radical pipérazinyle lui-même éventuel-
lement substitué par un radical alkyle,
cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical
25 morpholinyle ; un radical pyridyle ou un
radical pipéridyle éventuellement
substitués par un ou plusieurs radicaux
alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ;
un radical indazolyle ; un radical
30 naphtyle, un radical benzotriazole ; un
radical pyrimidinyle éventuellement
substitué par un ou plusieurs alkyle avec
alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène,
étant entendu que lorsque XR1R2 représente
35 NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

12

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

5 ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle et 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle ou pipéridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolyl-alkyle, pipéridinyle, pipéridyle, hydroxy et cycloalkyl-alkyle ; morpholinyle ; 15 thiomorpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle, - ou un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

30 ou un de ses sels,

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

Parmi les composés de la présente invention, on peut citer les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle, et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 5 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi les radicaux suivants : un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy, imidazolylaminoalkyle, imidazolylalkylaminoalkyle, imidazolylhydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinylalkyle, imidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyl, furfurycarbonyl, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydroisoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ;

un radical pipéridinyle éventuellement substitué par pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thio morpholinyle ; un radical imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

15

OR1 ou un atome de soufre S pour former
SR1,

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

16

substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphthyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène, étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

17

ou un de ses sels,

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

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

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

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

5 cycle aromatique azoté - NR₃ - répartiteur - NR'₃ - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

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

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

 ◊ une benzamidine ou

 ◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

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

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

 ◊ une benzamidine ou

 ◊ une pyridine ou

30 ◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

19

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

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

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

• le répartiteur représente :

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

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

20

5 C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ;
un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

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

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

- un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine
25

ou un de ses sels,

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

On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle
30 aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

21

atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle
comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

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

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

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

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

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

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

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

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

5 les termes NH(alk) et N(alk)(alk) désignent un radical amino substitué respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone

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

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

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

- parmi les composés de salification, des bases
30 minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la

N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la
5 N-méthylglucamine,

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

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

Les sels pharmaceutiquement acceptables des produits de formule (I) sont en particulier des sels utilisables, non toxiques : de tels sels des produits de

formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent être obtenus par les méthodes ordinaires connues de l'homme du métier, par exemple en combinant un composé de formule (I) avec un acide organique ou inorganique ou une base dans un solvant ou un dispersant ou à partir d'un autre sel par échange de cation ou d'anion.

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

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

- 25 - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR₁(R₂) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR₁R₂, un atome d'oxygène O pour former OR₁ ou un atome de soufre S pour former SR₁,
30 avec R₁ et R₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C₁-C₈ éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

25

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

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

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

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

ou un de ses sels,

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

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

30 La présente invention a plus particulièrement pour objet
les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en
ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit
l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

26

l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholino.

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



dans laquelle :

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

27

5 morpholinyle ; un radical pyridyle,
pipéridinyle ou un radical pipéridyle
éventuellement substitués par un ou
plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle
avec alkyle C1-C4 ; un radical
indazolyle ; un radical naphtyle ; un
radical benzotriazole ; un radical
benzimidazolyle ; un radical pyrimidinyle
10 éventuellement substitué par un ou
plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un
radical acénaphène ; un radical amino
lui-même éventuellement substitué par un
deux radicaux identiques ou différents
choisis parmi alkyle, phénylalkyle,
15 alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle,

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

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

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

- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent
 - * quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :
 - un motif quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou
 - une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
 - une benzamidine ou
 - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
 - * quand Ar₁ et Ar₂ sont différents
 - Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou
 - Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

29

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

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

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

On peut citer parmi les composés de formule (I) telle que
25 définie ci-dessus, les composés caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même
30 éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ;

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

30

les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ;
trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, salifié,
estérifié ou amidifié ; imidazolyle ; pyrrolidinyle
éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ;
5 pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s)
par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ;
morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou
10 le radical amino éventuellement substitué comme défini
ci-dessus.

On peut citer notamment parmi les composés de formule (I)
telle que définie ci-dessus, les composés caractérisés en
ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit
15 l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et
l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies
ci-dessus pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble
avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical
pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle,
20 pipéridyle, pyridinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle,
imidazolyle, diazépine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine ou
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
tels que définis ci-dessus.

25 On peut citer notamment parmi les composés de formule (I)
telle que définie ci-dessus, les composés caractérisés en
ce que A représente un cycle aromatique tel que défini
ci-dessus ou un radical XR1(R2) dans lequel X représente
un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle
30 linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un
atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S
pour former SR1,

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

31

substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkyl-amino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkyl-ammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, alkyl(phénylalkyl)amino, (phényl)alkylamino, alkylphényl)alkylamino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, imidazolyle, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène,

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

32

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle ou
 5 homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl,
 10 pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle et 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle ou
 15 pipéridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, pipéridyle, hydroxy et cycloalkyl-alkyle ;
 20 morpholinyle ; thiomorpholinyle ; imidazolinyne éventuellement substitué par alkyle

On peut citer particulièrement parmi les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, les composés
 25 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les
 30 valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle,
 35 aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle,

WO 02/076975

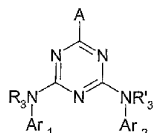
PCT/FR02/01005

33

phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxy-alkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy en C1-C6, imidazolyl-aminoalkyle, imidazolylalkylaminoalkyle, imidazolyl-hydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, 5 pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinylalkyle, imidazolyl-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-10 C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyl, furfurylcarbonyl, quinolyne ou isoquinolyne ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un 15 radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydro-isoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les 20 radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thio morpholinyle ; un radical imidazolinyle éventuellement 25 substitué par alkyle.

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

30



WO 02/076975

PCT/FR02/01005

34

dans laquelle :

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

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

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

hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

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

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

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

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

- Ar1 et Ar2 identiques ou différents représentent

* quand Ar1 et Ar2 sont identiques :

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

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

• une benzamidine ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

36

- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
 - 5 * quand Ar₁ et Ar₂ sont différents
 - Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou
 - 10 • Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente
 - * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou
 - 15 plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou)
 - 20 alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,
 - * un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome
 - 25 par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou
 - 30 alkénylène en C2-C4
- ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

37

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

La présente invention concerne ainsi les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolinyle, diazépine ou 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux.

La présente invention concerne notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

39

substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène,

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

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

La présente invention concerne ainsi les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en
25 C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont
30 liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcoxy-alkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en

WO 02/076975

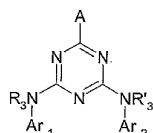
PCT/FR02/01005

40

C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurycarbonyle et quinolye ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et
 5 pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par
 10 alkyle.

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

15



20

dans laquelle :

25

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

30

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

41

trifluorométhyle, pyrrolidinyle,
 pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle,
 pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique
 tel que défini à la revendication 1 ; un
 5 radical quinuclidine, un radical
 pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle,
 pyridyle ou un radical pipéridyle
 éventuellement substitué par alkyle C1-C4

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

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

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

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

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

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent

30 1. quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement
 substitué par au moins un groupe N(Ra) (Rb)
 dans lequel Ra et Rb identiques ou

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

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

2. quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

- Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour
- 15 Ar₁ et Ar₂ ou
- Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente
- * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène,
- 20 alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4,
- guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-
- 25 C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,
- 30 * un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins

WO 02/076975

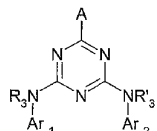
PCT/FR02/01005

43

un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

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

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



15 dans laquelle :

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

44

- étant entendu que R1 et R2 identiques ne
représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-
C4 non substitué et R1 et R2 différents ne
représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle
5 C1-C4 non substitué
- ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2
forment ensemble avec X auquel ils sont liés un
radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou
bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé
10 renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes
identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,
- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la
même signification que précédemment étant entendu
que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4
15 non substitué, ou
 - un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de
carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-
dessus
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent
20 indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un
groupe alkyle en C1-C4
- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent
- * quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :
 - un motif quinoléine éventuellement
25 substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb)
dans lequel Ra et Rb identiques ou
différents représentent l'hydrogène ou un
radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe
alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant
30 1 à 4 atome de carbone ou
 - une quinoléine possédant un atome d'azote
sous forme quaternaire ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

45

- une benzamidine ou
 - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
- 5
- * quand Ar₁ et Ar₂ sont différents
- Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou
 - Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente
- 10
- * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou
- 15
- plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro,
- 20
- alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radicala pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,
- 25
- * un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un
- 30
- ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

46

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

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

- 10 • NR₁R₂ avec R₁ et R₂ identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl) amino, alcoxy en C1-C4, par un radical
15 pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4
20 étant entendu que R₁ et R₂ identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R₁ et R₂ différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,
25 ou bien lorsque X représente N, R₁ et R₂ forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,
30 • ou un groupe OR₁ ou SR₁ dans lequel R₁ a la même signification que précédemment étant entendu que R₁ ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué.

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

47

Comme indiqué ci-dessus, R1 ou R2 peut également représenter un radical alkyle substitué par un radical imidazolyle.

Comme indiqué ci-dessus, R1 et R2 peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle éventuellement substitués, par exemple par alkyle ou pipéridyle.

La présente invention concerne plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle.

La présente invention a également pour objet les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que Ar₁ et Ar₂ représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

La présente invention a ainsi pour objet les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium

ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle ; pyridyle ;
5 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl)amino, alcoxy
10 en C2-C4, par un radical alkylpipérazinylcarbonyle, imidazolyle, pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle
15 en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

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

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

La présente invention a ainsi pour objet les composés définis ci-dessus caractérisés en ce quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques, Ar₁ et Ar₂ représentent un groupe choisi parmi
25 les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à
30 un atome de carbone ou d'azote du cycle.

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

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

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

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

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite
particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar₁
et Ar₂ représentent un groupe choisi parmi les groupes
25 suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-
quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est
éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou
phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs
atomes d'halogène.

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

50

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

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

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

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore
particulièrement les composés caractérisés en ce que
quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques, Ar₁ et Ar₂ représentent
25 un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou
4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou
quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement
substitué par un groupe méthyle.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite
30 particulièrement les composés caractérisés en ce que
quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

1. Ar₁ représente :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

51

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

2. Ar₂ représente

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

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite plus particulièrement les composés caractérisés en ce que A

représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine.

10 Parmi les composés de la présente invention, on cite notamment les composés caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus soit un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pipéridinyle ou
15 pyrrolidinyle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus.

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

25 On cite notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente un radical O(ou S)-cycle aromatique ou un radical O(ou S)-alkyle avec alkyle éventuellement substitué.

On cite plus particulièrement les composés tels que
30 définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, O-pyrimidinyle ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

53

dialkylamino ou bien un radical S-phényle, S-pyridyle, S-pyrimidyle ou S-quinoleinyl.

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

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

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

Parmi les produits préférés tels que définis
20 ci-dessus, on peut citer les produits des exemples 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 et 33 du tableau 1 ci-dessous qui correspondent donc respectivement aux composés dont les noms suivent :

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

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

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-
30 [1,3,5]triazine (exemple 11)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

54

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)
 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)
 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)
 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)
 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).
- Parmi les produits préférés de la présente invention tels que définis ci-dessus, on peut citer particulièrement les produits du tableau 1 ci-dessous qui correspondent aux composés dont les noms suivent :
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)
 - le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

55

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)
- 5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 115)
- 10 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 128)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine (exemple 134)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-dipropylamino-éthyl)pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 137)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-([1-2-(2-hydroxy-éthyl)oxy-éthyl]pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 141)
- 20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2(S)-(pyrrolidin-1-yl)méthyl-pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 149)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

56

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)
- 5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)-homopipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 139)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 154)
- 20 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 155)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 162)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 163)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

57

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 164)
- 5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-hydroxy-pipéridin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 169)
- le N-[2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazin-6-yl]-(L)-sérine (exemple 171)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-phényl-propyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 172)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(morpholin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 179)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pipéridin-1-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 180)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 181)
- 20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(2-diméthylamino-éthyl)pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 182)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pipéridin-4-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 183)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-2-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 188)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

58

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-méthoxy-phényl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 191)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(isopropylamino)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 192)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2-(2-méthyl-pyrrolidin-1-yl)éthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 198)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 199)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-1-yl)butyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 200)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(imidazol-1-yl)méthyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 202)
- Parmi les produits préférés de la présente invention tels que définis ci-dessus, on peut citer tout particulièrement les produits du tableau 1 ci-dessous qui correspondent aux composés dont les noms suivent :
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

59

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 139)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 199)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-1-yl)butyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 200)
- 20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(imidazol-1-yl)méthyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 202)
- 25 Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

60

principe actif un produit de formule (I) telle que définie ci-dessus.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de
5 principe actif un produit de formule (I) du tableau 1 ci-dessous.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit de formule (I) choisi parmi
10 ceux dont les noms sont cités ci-dessus.

L'invention s'étend donc aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie
15 locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se
20 présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les
25 crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de
30 magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents

WO 02/076975

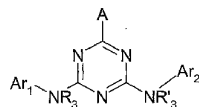
PCT/FR02/01005

61

mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

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

5



10 sont décrits ci-après.

Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels Ar₁ et Ar₂ d'une part et R₃ et R'₃ d'autre part sont identiques et
 15 définis tels que précédemment et R représente un atome d'halogène tel que chlore ou fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles
 20 droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-
 25 triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

62

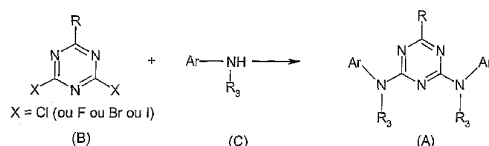


Schéma 1

Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogéno-s-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine aromatique ou hétéroaromatique ArNHR₃ de formule générale (C).

On opère généralement en condensant une mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, avec 2 moles d'amine aromatique ou hétéroaromatique. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. On opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée.

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

63

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

- 5 Dans le cas où Ar_1 et Ar_2 sont différents, la triazine de formule générale (A) peut être obtenue par déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très généralement des atomes de chlore, des produits de formule générale (B) par les amines $Ar_1NHR'_3$ puis $Ar_2NHR'_3$ de formule générale (C) selon le schéma 2 :

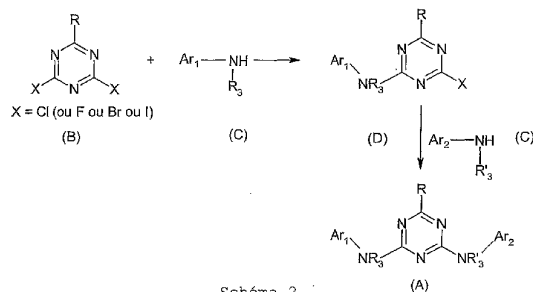


Schéma 2

- Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine $Ar_1NHR'_3$. On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine $Ar_2NHR'_3$ au produit de

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

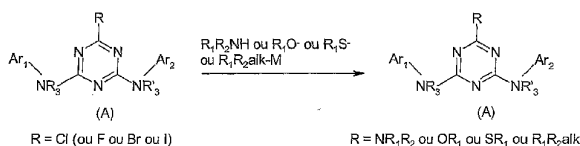
64

formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé.
On opère notamment à une température comprise entre 50°C
et le reflux.

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

Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule
générale (A) dans lesquels Ar_1NHR_3 et $Ar_2NHR'_3$ sont
définis tels que précédemment et R représente un groupe
10 NR_1R_2 ou OR_1 ou SR_1 ou $alkR_1R_2$ peuvent être également
préparés par déplacement nucléophile d'un atome
d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit
de formule générale (A) dans lequel R représente un atome
d'halogène selon le schéma 3 :



15

Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de
produit de formule générale (A) dans lequel R représente
un atome d'halogène, préférentiellement un atome de
20 chlore, avec 1 mole d'amine R_1R_2NH ou d'alcoolate R_1O^- ou
de thioalcoolate R_1S^- ou d'organométallique R_1R_2alkM , M
pouvant représenter par exemple le magnésium ou le
lithium ou le zinc. La réaction a lieu en milieu inerte
dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi
25 les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou
un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un

solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane, étant entendu que ces éthers sont les solvants utilisables lorsqu'on utilise un organométallique R_1R_2alkM , ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R_1R_2NH , on opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R_1O^- ou R_1S^- on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre 50°C et le reflux. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R_1R_2alk on opère très préférentiellement dans un éther comme l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -70°C et le reflux du milieu réactionnel.

Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de bibliothèques, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1, 2, ou 3 en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

66

ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

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

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

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

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer :

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

67

semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la
témozolomide, la procarbazine et
l'hexaméthylmélamine

- 5 • les dérivés du platine comme notamment le
 cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment
 la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- les agents antimicrotubules comme
 notamment la vinblastine, la vincristine, la
10 vindésine, la vinorelbine, les taxoides
 (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la
 doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine,
 l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 15 • les topoisomérases des groupes I et II
 telles que l'étoposide, le teniposide,
 l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le
 tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le
20 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
- les analogues de cytidine telles que la
 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la
 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine telles que la
25 pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de
 fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la
 L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-
30 rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane,
 l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones
 oestrogéniques, androgéniques

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

68

• les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs pro-drogues.

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

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

Oligonucléotides

15 Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

69

été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2 μ M.

Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

Tm en fluorescence

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2 μ M dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600 μ l dans les cuves de fluorescence. 3 μ l d'eau (pour le contrôle) ou 3 μ l du produit à tester (stock à 200 μ M, concentration finale

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

70

1 µM) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée T_m. Dans ces conditions, le T_m de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du T_m. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

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

Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

71

RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml, gentamycine 50 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

- 5 Une aliquote de 10^5 cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, $MgCl_2$ 1mM, EGTA 1 mM, β -mercaptoéthanol
- 10 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford.
- 15 L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

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

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

	Tris HCl pH 8,3	20 mM
	MgCl ₂	1,5 mM
30	Tween 20	0,005 % (P/V)
	EGTA	1 mM
	dATP	50 µM

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

72

	dGTP	50 μ M
	dCTP	50 μ M
	dTTP	50 μ M
	Oligonucléotide TS	2 μ g/ml
5	Oligonucléotide CXext	2 μ g/ml
	Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
	Taq DNA polymérase	1 U/ml
	alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmol)	0.5 μ l
	Extrait télomérase	200 ng sous un volume
10	de 10 μ l	
	Produit à tester ou solvant sous un volume de 5 μ l	
	Eau bi-distillée QS	50 μ l

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

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

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

15 minutes à 30°C,
1 minute à 90°C,
suivis de 30 cycles de,
30 secondes à 94°C,
30 secondes à 50°C,
et 1 minute 30 secondes à 72°C,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

73

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 %

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

74

de la réaction télomérase est notamment inférieure à 5 μ M.

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

Les lignées de cellules humaines A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 μ g/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbelco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 μ g/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

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

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de

croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

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

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en 10 fonction de chacune des concentrations de composé testée.

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

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

Le tableau 1 ci-après donne les structures chimiques ainsi que les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique de 202 produits qui 20 constituent, dans l'ordre chronologique où ce tableau les énonce, les exemples 1 à 202 de la présente invention qui illustrent la présente invention sans toutefois la limiter. On indique 'aucun' dans le tableau 1 ci-après lorsque le produit ne possède pas de substituant dans la 25 colonne correspondante en accord avec la définition chimique des produits de la présente invention.

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

30 Dans un ballon de 250 mL contenant 50 mL de DMF, sous agitation, on charge successivement 0.5g (0.0036 mol) de carbonate de potassium, 1 g (0.00189 mol) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-chloro-

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

76

[1,3,5]triazine préparée selon le brevet WO 001561 et 1 mL (0.0078 mol) de N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, puis on porte 15 heures à 100°C. Le milieu réactionnel est concentré, repris par 100 mL d'eau. Le précipité
5 formé est filtré, lavé par 2x50 mL de NaOH 0.1N puis séché. On obtient ainsi 1.2 g de N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-diméthylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, qui est purifiée
10 par flash chromatographie sur 30 g de silice (35-70 µm) en éluant par un mélange (85/10/5) de dichlorométhane, méthanol et triéthylamine. On obtient alors, après séchage sous vide à 40°C, 0.45 g (41 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme
15 d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- analyse élémentaire : %C=64.845 (cal=66.3) ; %H=6.855 (cal=7.13) ; %N=25.275 (cal=26.58) ;
- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) :
20 1,73 (mt : 2H) ; 2,17 (s : 6H) ; 2,33 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 2,53 (s large : 6H) ; 2,92 (mf : 12H) ; 3,43 (mt : 2H) ; 6,51 et 6,53 (2 s larges : 2H en totalité) ; 7,06 (mf : 1H) ; 7,51 (mt : 2H) ; de 8,10 à 8,30 (mt : 3H) ; 8,38 (mf : 1H) ; 9,24 (s large : 1H) ; 9,37 (s large :
25 1H).

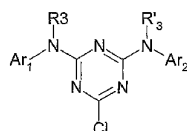
Exemples 1 à 28

Les exemples 1 à 28 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide : Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur
30 Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis d'un tube en verre de 50 mL, on introduit 50 mg d'un produit répondant à la formule suivante :

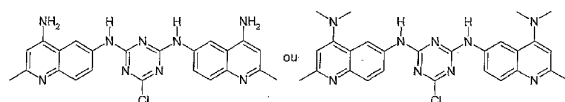
WO 02/076975

PCT/FR02/01005

77



cette formule représentant notamment les produits suivants :



- 5 4 mole-équivalents de R1-NH-R2 et 30 mg de carbonate de potassium dans 5 mL de DMF. On chauffe à 80°C pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est généralement propre (pureté LC/MS > 90 %), il
- 10 peut cependant être purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05 % de TFA et au temps
- 15 final (tf = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05 % de TFA.

L'exemple 20, 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoloïsin-6-yl)amino-6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, peut également être avantageusement

20 préparé de la manière suivante :

On agite pendant une nuit à température ambiante, en tricol de 1 L, une solution contenant 3 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoloïsin-6-amine, 2,75 g de 2,4,6-trichloro-s-triazine et 4 g de carbonate de

25 potassium dans 300 ml de tétrahydrofurane. Le milieu

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

78

réactionnel est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite, on obtient ainsi 5,1 g (98 %) de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

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

Dans un tricol de 1 L, on dissout, dans 500 mL de dioxane, les 5,1 g de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine obtenus précédemment, puis on ajoute 2,94 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine et 4 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel chauffé, sous agitation, au reflux du dioxane pendant 16 heures, puis refroidi et filtré, puis le filtrat est concentré à sec. On obtient ainsi 7,5 g (99 %) de 6-chloro-2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

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

Dans un tricol de 500 mL, on dissout, dans 200 mL de diméthylformamide, les 7,5 g 6-chloro-2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, obtenus précédemment. Puis on ajoute 6 mL de 4-méthyl-pipérazine et 4 g de carbonate de

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

79

potassium. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 100-105°C pendant 20 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est précipité dans 200 mL d'eau. Le produit brut est alors purifié par flash-chromatographie sur 300 g de silice (35-70 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et de triéthylamine (85/10/5 en volumes). Les fractions contenant très majoritairement le produit attendu sont concentrées sous pression réduite, puis reprises dans 60 mL d'eau, pour éliminer la triéthylamine. On obtient ainsi, après séchage, 3,1 (37 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-(4-méthylpépérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine pure, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (banc Kofler) = 256-60°C
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 à une température de 383 K, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,47 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 2,55 (s : 6H) ; 2,94 (s : 12H) ; 3,89 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 6,75 (s : 2H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,99 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,40 (d, J = 2 Hz : 2H) ; de 8,70 à 9,00 (mf : 2H).

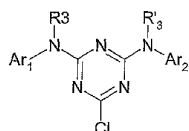
Exemples 29 à 33 : les exemples 29 à 33 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide :

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

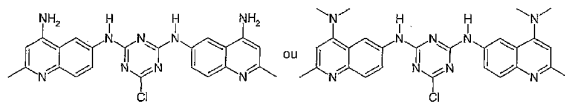
WO 02/076975

PCT/FR02/01005

80



cette formule représentant notamment les produits suivants :



5 et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 μ M, de diamètre 3 mm et de longueur
10 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial ($t_0 = 0$ mn) par de l'eau additionnée de 0,05 % de TFA et au temps final ($t_f = 4$ mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05 % de TFA.

15 Les exemples 34 à 108 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 1 à 28.

Les exemples 103 à 115 et l'exemple 196 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 29 à 33.

20 Les exemples 116 à 133, 177 et 183 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 29 à 33, mais en remplaçant R1OH par R1SH.

L'exemple 134 peut être obtenu en opérant de la manière suivante :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

81

Dans un tricol de 250 mL, on dissout, dans 100 mL de dioxane, 1 g de 2,4-dichloro-6-phényl-[1,3,5]-triazine qui peut être obtenue en opérant selon Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711. Puis on ajoute 0,9 de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine-6-amine et 1,2 g de carbonate de potassium, puis on chauffe le milieu réactionnel à 80°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par 100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g (89%) de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]-triazine, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 - spectre de masse (EI/DCI) = 390 (M+)
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, à une température de 353K, δ en ppm) : 2,60 (s : 3H) ; de 2,95 à 3,10 (s large : 6H) ; 6,83 (s large : 1H) ; 7,62 (t large, $J = 8 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 7,69 (t large, $J = 8 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 20 7,86 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 7,92 (dd large, $J = 9$ et $2 \text{ Hz} : 1\text{H}$) ; 8,43 (d large, $J = 8 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 8,70 (mf : 1H) ; 10,76 (mf : 1H).

A une solution de 0,75 g de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]-triazine dans 30 mL de DMF, on ajoute 0,39 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine-6-amine et 0,7 g de carbonate de potassium. Puis on chauffe le milieu réactionnel pendant 18 heures à 140°C. Après refroidissement et dilution avec 100 mL d'eau, le précipité formé est essoré, puis purifié 30 par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (35-70 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et de triéthylamine (96/2/2 en volumes). On obtient ainsi 0,12 g (11 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

82

pure, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (banc Kofler) = 172°C
- spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , avec
5 ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d_4 , à une
température de 353K, $\square$ en ppm) : 2,51 (s large : 6H) ;
3,20 (s : 12H) ; 6,76 (s : 2H) ; 7,55 (t large,
J = 8 Hz : 2H) ; 7,60 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,87
(d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,30 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz :
10 2H) ; 8,40 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,69 (d, J = 2 Hz :
2H).

L'exemple 178 peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 134 mais à partir de 2,4-dichloro-6-phénylméthyl-[1,3,5]-triazine qui peut être obtenue en
15 opérant selon Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711.

Les exemples 135 à 176, 178 à 182, 184, 187 à 195 et 197 à 202 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 1 à 28, si ce n'est que le volume de DMF est réduit de 5 à 2 mL et que la
20 température de chauffage est augmentée de 80 à 108-110°C.

L'exemple 185, 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-((4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinyl-6-yl)amino)-6-(4-ethoxyethyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, peut être avantageusement préparé de la
25 manière suivante :

Dans un tricol de 50 mL, on ajoute 20 mL de 1,4-dioxane et 200 mg (0,57 mmoles) de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, qui peut être préparée comme à l'exemple 20. On
30 agite la réaction, puis on ajoute successivement 122 mg (0,70 mmoles) de 1-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]pipérazine et 100 μL (0,57 mmoles) de N,N-diisopropyléthyl-amine. On

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

83

chauffe pendant 48 heures à 110°C sous argon. Après concentration du milieu réactionnel, on reprend avec du dichlorométhane, on lave avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et on concentre sous pression réduite. On obtient 0.23 g de 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-chloro-6-(4-éthoxyéthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, utilisée telle quelle à l'étape suivante dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - spectre de masse (EI) = 488 (M⁺).

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis chacun d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 24 mg (0,05 mmole) de 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-chloro-6-(4-éthoxyéthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine. Dans le tube 1, on ajoute successivement 5 ml de DMF, 1 ml de 1,4-dioxane, 9 µl (0,05 mmole) de N,N-di-isopropyléthylamine et 19 mg (0,10 mmole) de chlorure de 4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinium-6-yl)amine, préparée selon le brevet W0001561. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C sous argon pendant 48 heures. Après refroidissement, le contenu du tube est évaporé sous pression réduite, repris par 5 ml d'eau, filtré et lavé avec de l'oxyde de diéthyle. Le produit brut obtenu est alors purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t₀ = 0 mn) par de l'eau contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique et au temps final (t_f = 4 mn) par de l'acétonitrile contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi, après purification, 18.8 mg de chlorure de 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-((4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinium-6-yl)amino)-6-(4-éthoxyéthyl-pipérazin-1-

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

84

yl)-[1,3,5]triazine, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (DAD-TIC) = 639 (MH⁺)

5 L'exemple 186, 2,4-bis-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, peut être avantageusement préparé de la manière suivante :

On ajoute 1.10 g de 2,4,6-trichloro-s-triazine et 25 ml de 1,4-dioxane dans un tricol de 100 ml. On agite la
10 réaction jusqu'à dissolution du 2,4,6-trichloro-s-triazine. On met le tricol dans un bain de glace. Après 10 minutes, on ajoute 930 mg du 1-cyclopentyl-pipérazine et 640 mg de carbonate de sodium. Après 4 heures, le bain de la glace est enlevé. Après retour à la température
15 ambiante, le solide qui est précipité est filtré. On obtient ainsi 1,496 g de 2,4-dichloro-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, utilisée telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - spectre de masse (EI) = 303 (M⁺)

Dans un tricol de 50 ml, on ajoute 906 mg de 2,4-dichloro-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, obtenue ci-dessus, et 25 ml de
25 1,4-dioxane. On agite la réaction. On ajoute alors, successivement, 603 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-ylamine, qui peut être préparée selon J. Med. Chem. 1992, 35, 252, et 414 mg de carbonate de sodium. On chauffe à 110°C sous argon pendant 18 heures. Après filtration puis lavage du précipité au méthanol, on
30 obtient après concentration 1,06 g de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-ylamine)-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, utilisée

telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI) = 465 (M⁺).

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur
5 Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en
parallèle munis chacun d'un tube en verre de 50 ml, on
introduit 25 mg (0,05 mmole) de 2-chloro-4-(4-
diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-ylamine)-6-(4-
cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, obtenue
10 ci-dessus. Dans le premier tube, on ajoute successivement
5 ml de DMF, 1 ml de 1,4-dioxane, 9 µl (0,05 mmole) de
N,N-di-isopropyléthylamine et 19 mg (0,10 mmole) de
(4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinyl-6-yl)amine. Le
milieu réactionnel est chauffé à 120°C sous argon pendant
15 48 heures. Après refroidissement, le contenu du tube est
éaporé sous pression réduite, repris par 5 ml d'eau,
filtré et lavé avec de l'oxyde de diéthyle. Le produit
brut obtenu est alors purifié par LC/MS en utilisant une
20 colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre
3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient
linéaire d'élution constitué au temps initial (t_i = 0 mn)
par de l'eau contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique
et au temps final (t_f = 4 mn) par de l'acétonitrile
contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique. On obtient
25 ainsi, après purification, 18,8 mg de 2,4-bis-
((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-6-(4-
cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, dont les
caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (DAD-TIC) = 619 (MH⁺)

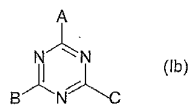
30 Exemples 203 : En opérant comme à l'exemple 185, par
synthèse parallèle, mais étant entendu qu'il est possible
d'introduire successivement l'une quelconque des trois
chaines latérales, identiques ou différentes, sont

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

86

avantageusement préparées les triazines de formule générale (Ib) ci-dessous :



dans lesquelles :

5 - B représente un radical Ar_1NR_3 un radical choisi parmi les radicaux :

1. (4-amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
2. (2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino
3. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
- 10 4. ([2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-yl]amino
5. (4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino
6. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-yl)amino

15 - C représente un radical Ar_2NR_3 choisi parmi les radicaux :

1. (4-amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
2. (2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino
3. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
4. ([2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-yl]amino
- 20 5. (4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

87

6. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-yl) amino
7. (4-phénylméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
8. (4-diéthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
- 5 9. (4-isopropylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
10. [4-(2-méthoxy-éthyl) amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl] amino
11. [4-(4-acétylamino-phényl) amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl] amino
- 10 12. [4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-quinoléin-6-yl] amino
13. [2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-quinoléin-6-yl] amino
14. (6-diméthylamino-phénanthridin-2-yl) amino
- 15 15. (1-diméthylamino-isoquinoléin-7-yl) amino
16. [N-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)-N-méthyl] amino
17. (4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-yl) amino
- 20 18. (4-amino-2-isopropyl-quinoléin-6-yl) amino
19. (2,7-diméthyl-4-diméthylamino-quinoléin-6-yl) amino
20. (2-méthyl-1H-benzoimidazol-5-yl) amino
- 25 21. (2-diméthylamino-1H-benzoimidazol-5-yl) amino

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

88

22. (2-diméthylamino-3-méthyl-3H-benzoimidazol-5-yl) amino
23. (2-diméthylamino-1-méthyl-1H-benzoimidazol-5-yl) amino
- 5 24. (1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-yl) amino
25. [1-(2-Diméthylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl] amino
26. (9-diméthylamino-acridin-2-yl) amino
- 10 27. (4-diméthylamino-quinazolin-6-yl) amino
28. (4-amino-1,2-diméthyl-quinoléinio-6-yl) amino
29. (naphtalèn-2-yl) amino
30. (naphtalèn-2-yl) méthylamino
- 15 31. 2-(naphtalèn-2-yl) éthylamino
32. (anthracèn-2-yl) amino
33. diphénylméthylamino
34. (3,4,5-triméthoxy-phényl) amino
35. (3,4,5-triméthoxy-phényl) méthylamino
- 20 36. (4-trifluorométhyl-phényl) amino
37. (4-trifluorométhyl-phényl) méthylamino
38. (4-cyanophényl) amino
39. (4-cyanophényl) méthylamino

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

89

40. (4-triméthylammonio-phényl) amino
41. (2-triméthylammonio-éthyl) amino
42. (1-méthyl-pyridinio-4-yl) amino
43. (4-amidinophényl) amino
- 5 - A représente un radical choisi parmi les radicaux :
1. (4-amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
2. (2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-yl) amino
3. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
4. ([2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-yl] amino
10 5. (4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-yl) amino
6. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-yl) amino
7. (4-amino-1,2-diméthyl-quinoléinio-6-yl) amino
8. [N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)]-N-méthyl] amino
15 9. 4-(pyridin-4-yl) pipérazin-1-yl
10. 4-(2-hydroxyéthyl) pipérazin-1-yl
11. 4-(3-diméthylamino-propyl) homopipérazin-1-yl
12. 4-[3-(pyrrolidin-1-yl) propyl] pipérazin-1-yl
20 13. (2,3-dihydroxy-1-phényl-prop-1-yl) amino
14. 4-[2-(pyrrolidin-1-yl) éthyl] pipérazin-1-yl

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

90

15. 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl
16. 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl
- 5 17. 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl
18. 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl
- 10 19. 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl
20. 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl
21. 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl
- 15 22. 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl
23. 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl
- 20 24. 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl
25. 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl
26. 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl
27. 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl
- 25 28. 4-[2-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

91

29. 4-[2-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl
30. 4-[3-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl
- 5 31. 4-[3-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl
32. 4-[2-(1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl
- 10 33. 4-[2-(1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl
34. 4-[3-(1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl
35. 4-[3-(1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl
- 15 36. 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl
37. 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl
- 20 38. 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl
39. 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl
40. 4-[2-(1H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]homopipérazin-1-yl
- 25 41. 4-[2-(1H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]pipérazin-1-yl

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

92

42. 4-[3-(1H-imidazol-2-yl)amino-
propyl]homopipérazin-1-yl
43. 4-[3-(1H-imidazol-2-yl)amino-
propyl]pipérazin-1-yl
- 5 44. 4-{2-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-
hydroxyméthyl-éthyl]amino-éthyl}homopipérazin-
1-yl
45. 4-{2-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-
hydroxyméthyl-éthyl]amino-éthyl}pipérazin-1-yl
- 10 46. 4-{3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-
hydroxyméthyl-éthyl]amino-propyl}homopipérazin-
1-yl
47. 4-{3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-
hydroxyméthyl-éthyl]amino-propyl}pipérazin-1-yl
- 15 48. 4-(pipéridin-4-yl)pipéridin-1-yl
49. (1H-benzoimidazol-1-yl)méthylamino
50. (pipéridin-1-yl)méthylamino
51. 2-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-1-yl
52. 4-(2-diméthylamino-éthyl)pipérazin-1-yl
- 20 53. (1-méthyl-pipéridin-4-yl)amino
54. (quinuclidin-3-yl)amino
55. (4-méthyl-homopipérazin-1-yl)amino
56. [N-(2-diméthylamino-éthyl)-N-
(phénylméthyl)amino]méthylamino
- 25 57. (diisopropylamino)méthylamino

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

93

58. (diéthylamino)méthylamino
59. (pyridin-2-yl)amino
60. (pyrimidin-2-yl)amino
61. (pipéridin-1-yl)méthylamino
5 62. (1-phénylméthyl-pyrrolidin-3-yl)amino
63. (2-diméthylamino-éthyl)oxy
64. phényloxy
65. (pyridin-2-yl)oxy
66. (pyrimidin-2-yl)oxy
10 67. phénylsulfanyl
68. (pyridin-2-yl)sulfanyl
69. (pyrimidin-2-yl)sulfanyl
70. (quinoléin-2-yl)sulfanyl

15 Les amines, les alcools ou phénols et les thiols ou thiophénols, nécessaires pour l'introduction des radicaux de type B, C ou A des produits de formule générale (Ib), sont :

- soit commerciaux,
- soit préparés comme décrit dans la littérature :
20 o 2-méthyl-quinoléin-4,6-diylamine
(A1/B1/C1) selon J. Med. Chem. 1992, 35, 252-258

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

94

- o 2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-amine
(A2/B2/C2) selon J. Med. Chem. 2000, 43,
4667
- 5 o 4-diméthylamino-quinoléin-6-amine
(A3/B3/C3) selon WO 0140218
- o 4-phénylméthylamino-quinoléin-6-amine (B7)
selon J. Med. Chem. 1992, 35, 252-258
- 10 o 2-diméthylamino-1-méthyl-1H-benzoimidazol-
5-amine (B23) selon Khim Geterosikl.
Soedin. 1969, 543-546
- o 4-diméthylamino-quinazolin-6-amine (B27)
selon WO 9738983
- o chlorure de 1,2-diméthyl-quinolinium-4,6-
diamine (B28/C7) selon WO 0140218
- 15 o 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazine
(C17) selon WO 0196323
- o 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazine
(C19) selon EP 350145
- soit préparés comme cidessous :
- 20 o La 4-diéthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine
(B8), la 4-isopropylamino-2-méthyl-quinoléin-
6-amine (B9), la 4-(2-méthoxy-éthyl)amino-2-
méthyl-quinoléin-6-amine (B10), la 4-(4-
25 acétylamino-phényl)amino-2-méthyl-quinoléin-
6-amine (B11), la 4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-
quinoléin-6-amine (B12) et la 2-méthyl-4-
(pyrrolidin-1-yl)-quinoléin-6-amine (B13)
peuvent être préparées par synthèse parallèle
en opérant de la manière suivante :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

95

Etape 1 : Substitution en parallèle de la 4-chloro-2-méthyl-6-quinoléine

Dans un réacteur de 24 puits en acier inoxydable, chauffant, agitable et pressurisable, on introduit par

5 puits les amines suivantes :

- 0.094 g d'isopropylamine
- 0.173 g de chlorhydrate de diéthylamine
- 0.120 g de 2-méthoxyéthylamine
- 0.091 g d'azétidine
- 10 0.114 g de pyrrolidine
- 0.296 g de chlorhydrate de 4-aminoacétanilide

Puis on ajoute dans chaque puits 1.35 ml d'une solution mère préparée à partir de 2,67 g de 4-chloro-2-méthyl-6-nitro-quinoléine dans 30 ml de N-méthylpyrrolidinone et

15 de 10,1 ml de triéthylamine. Cette opération est reproduite dans 4 puits, pour chaque amine substituante. L'appareil est fermé puis pressuré sous 10BAR d'argon et agité pendant 5 heures à 100°C. Après refroidissement, on rassemble les solutions des puits de même composition,

20 puis on dilue ces solutions à l'aide de 30 ml d'eau. Onessore l'insoluble formé sur plaque poreuse, on le rince par 15 ml d'eau et le sèche à l'air. Les produits sont purifiés par LCMS dans les conditions suivantes :

Spectromètre de masse Platform MICROMASS

25 Chaîne HPLC 1100 Agilent (Hewlett Packard)

Colonne THERMO Hypersil 50X4.6 mm 5 µ hyPURITY C18

Gradient d'élution(eau/acétonitrile en volumes) :

t = 0 mn (95-5) ; t = 3,5 mn (10/90) ; t = 4 mn (10/90) ; t = 4,5 mn (95/15) ; t = 6 mn 595/5).

30 On obtient ainsi les produits purs suivants :

0,323 g de 4-isopropylamino-2-méthyl-6-nitro-quinoléine
(temps de rétention LCMS : 3,04 mn)

0,386 g de 4-diéthylamino-2-méthyl-6-nitro-quinoléine
(temps de rétention LCMS : 2,98 mn)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

96

- 0,365 g de 4-(2-méthoxy-éthyl)amino-2-méthyl-6-nitro-quinoldène (temps de rétention LCMS : 2,69 mn)
0,258 g de 4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-6-nitro-quinoléine (temps de rétention LCMS : 2,87 mn)
5 0,275 g de 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-méthyl-6-nitro-quinoléine (temps de rétention LCMS : 3,04 mn)
0,461 g de 4-(4-acétylamino-phényl)-2-méthyl-6-nitro-quinoléine (temps de rétention LCMS : 2,96 mn)

Etape 2 : Réduction en parallèle des 6-nitro-quinoléines

- 10 Les produits décrits précédemment sont répartis chacun dans 4 puits. Leur réduction est effectuée dans l'appareil décrit précédemment, en introduisant dans chaque puits 0,050 g de palladium à 10 % sur carbone et 1,5 ml d'une solution méthanol/dichlorométhane (80/20 en volumes). Après obturation et inertage, on agite pendant
15 6 heures à 20°C sous 6 bars d'hydrogène. Les solutions des puits de même composition sont regroupées, le catalyseur est filtré puis rincé par 5 ml de méthanol. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite. Les
20 produits sont purifiés par LCMS dans les conditions décrites à l'étape 1. On obtient ainsi :

- 0,289 g de 4-isopropylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 3,07 mn)
0,487 g de 4-diéthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,62 mn)
25 0,323 g de 4-(2-méthoxy-éthyl)amino-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,78 mn)
0,035 g de 4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 1,74 mn)
30 0,201 g de 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,53 mn)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

97

0,170 g de 4-(4-acétylamino-phényl)-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,76 mn.

o La 2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-amine (A4/B4/C4) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

180 mg de 2,4-bis(diméthylamino)-6-nitro-quinoléine en solution dans 12 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 15 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 186 mg de 2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-amine sous forme de chlorhydrate dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,12 (s : 6H) ; 3,28 (s : 6H) ; 5,48 (mf : 2H) ; 6,04 (s : 1H) ; 7,06 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,11 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,81 (d, $J = 9$ Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV)	m/z=230	M^{+}	pic de base
	m/z=215	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=201	$[\text{M} - \text{CH}_2]^+$	
25	m/z=187	$[\text{M} - \text{NC}_2\text{H}_5]^+$	

La 2,4-bis(diméthylamino)-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 300 mg de 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine est mise en solution dans 12 mL de DMF en présence de 853 mg de carbonate de potassium et de 1 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

98

concentré sous pression réduite. Le résidu est hydrolysé par ajout d'eau et le précipité obtenu est récupéré par filtration puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 180 mg de 2,4-bis(diméthylamino)-6-nitro-quinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

	EI(70eV)	m/z=260	M ⁺	pic de base
		m/z=245	[M - CH ₃] ⁺	
		m/z=231	[245 - CH ₂] ⁺	
10		m/z=217	[M - NC ₂ H ₅] ⁺	
		m/z=199	[245 - NO ₂] ⁺	

La 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 500 mg de 6-nitro-quinoléine-2,4-diol dans 10 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 300 mg de 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

25	EI(70eV)	m/z=242	M ⁺	pic de base, massif isotopique du pic dichloré
		m/z=212	[M - NO] ⁺	massif isotopique du pic dichloré
		m/z=196	[M - NO ₂] ⁺	massif isotopique du pic dichloré
30		m/z=184	[M - CNO ₂] ⁺	massif isotopique du pic dichloré
		m/z=161	[196 - Cl] ⁺	massif isotopique du pic monochloré

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

99

Le 6-nitro-quinoléine-2,4-diol peut être préparé de la façon suivante : 500 mg de 2,4-quinoléinediol sont placés en solution dans 6 mL d'acide sulfurique concentré à 0°C. 314 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 7 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. La phase aqueuse est alors extraite avec du dichlorométhane et la phase organique résultante est lavée avec de l'eau : un précipité se forme dans la phase organique qui est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient alors 357 mg de 6-nitro-quinoléine-2,4-diol sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=206 M⁺

m/z=176 [M - NO]⁺

m/z=160 [M - NO₂]⁺

20 m/z=36 [HCl]⁺ pic de base, présence de HCl dans le milieu

o La 4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-amine (A5/B5/C5) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

25 150 mg de 4-diméthylamino-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine en solution dans 4 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 20 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après 30 filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 122 mg de 4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-amine sous forme de chlorhydrate dont les caractéristiques sont les suivantes :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

100

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 3,02 (s : 3H) ; 3,05 (s : 6H) ; 5,44 (mf : 2H) ; 6,10 (s : 1H) ; 7,03 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,10 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,64 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,27 (mf : 1H) ; 11,97 (mf étalé : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV) $m/z=216$ M^+ pic de base
 $m/z=187$ $[\text{M} - \text{NCH}_3]^+$
 $m/z=172$ $[187 - \text{CH}_3]^+$

La 4-diméthylamino-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 188 mg de 4-chloro-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine est mise en solution dans 8 mL de DMF en présence de 546 mg de carbonate de potassium et de 645 mg de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 10 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 150 mg de 4-diméthylamino-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) $m/z=246$ M^+ pic de base
 $m/z=217$ $[\text{M} - \text{NCH}_3]^+$

La 4-chloro-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 600 mg de 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine est mis en solution dans 10 mL de THF en présence de 2.15 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le THF. Le mélange réactionnel est agité à 90°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Une fraction du résidu obtenu est

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

101

purifié par HPLC sur une colonne Chromasil (C18, 5 μ M, 100x20mm) avec un mélange eau-acétonitrile contenant 0.07 % de TFA (gradient 95/5 à 60/40 en volumes en 20 minutes à un débit de 20 mL/min) comme éluant. On obtient 188 mg de (4-chloro-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=237 M⁺ pic de base, massif isotopique du pic monochloré

10 m/z=208 [M - NCH₃]⁺ massif isotopique du pic monochloré

La 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine peut être préparée comme décrit à l'exemple précédent.

o La 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine (A6/B6/C6) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

A 52 mg de la N7-benzhydrylidène-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine en solution dans 500 μ L de THF, est additionné 25 μ L d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.5M et lavé par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (1/2 en volumes). La phase aqueuse est ensuite amenée à pH 8 par ajout d'une solution aqueuse de soude 1M puis extraite avec du dichlorométhane. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 29 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine sous forme d'une huile beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,45 (s : 3H) ; 2,91 (s : 6H) ; 5,53 (s : 2H) ;

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

102

6,45 (s : 1H) ; de 6,75 à 6,90 (mt : 2H) ; 7,70 (d, J = 9 Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV) m/z=201 M⁺ pic de base
 5 m/z=186 [M - CH₃]⁺
 m/z=159 [M - NC₂H₅]⁺

La N7-benzhydrylidène-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine peut être préparée de la façon suivante : 100 mg de 7-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine en mélange avec la 5-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine dans des proportions 70/30 (en mole), en solution dans 2 mL de 1,2-diméthoxyéthane est additionné à un mélange de 41.2 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium, 35.4 mg de 2-cyclohexylphosphino-2' (N,N-diméthylamino)-biphényl et 221.2 mg de carbonate de césium sous argon. 90.6 µL de benzophénone imine est alors additionné et le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 72 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 94/6 en volumes) comme éluant, on obtient 52 mg de N7-benzhydrylidène-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine sous forme d'un solide beige dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=365 M⁺
 30 m/z=364 [M - H]⁺ pic de base
 m/z=288 [M - C₆H₅]⁺

La 7-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 500 mg de

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

103

4,7-dichloro-2-méthyl-quinoléine en mélange avec la
 4,5-dichloro-2-méthyl-quinoléine dans les proportions
 70/30 (en mole), est mis en solution dans 12 mL de DMF en
 présence de 1.63 g de carbonate de potassium et de 1.96 g
 5 de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange
 réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après
 retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé
 par filtration et le filtrat est concentré sous pression
 réduite. Le résidu est hydrolysé par ajout d'eau et la
 10 phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du
 dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée
 sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression
 réduite. On obtient ainsi 623 mg de 7-chloro-4-
 diméthylamino-2-méthyl-quinoléine en mélange avec la
 15 5-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine dans des
 proportions 70/30 sous forme d'une huile orange dont le
 spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=220 M⁺ pic de base, massif isotopique
 du pic monochloré
 20 m/z=184 [M - HCl]⁺
 m/z=169 [184 - CH₃]⁺

La 4,7-dichloro-2-méthyl-quinoléine peut être
 préparée de la façon suivante : Une solution de 500 mg de
 7-chloro-2-méthyl-quinolin-4-ol, en mélange avec le
 25 5-chloro-2-méthyl-quinolin-4-ol dans des proportions
 70/30 (en mole), dans 7.6 mL de POCl₃ est portée au
 reflux pendant 3 heures. Après retour à température
 ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous
 pression réduite puis repris avec de l'eau. Le pH de la
 30 phase aqueuse est amené à 8 par ajout d'une solution
 aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et le
 précipité ainsi obtenu est récupéré par filtration, lavé
 avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On
 obtient ainsi 539 mg de 4,7-dichloro-2-méthyl-quinoléine

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

104

en mélange avec la 4,5-dichloro-2-méthyl-quinoléine dans les proportions 70/30 (en mole) sous forme d'un solide violet dont le spectre de masse est le suivant :

5 EI(70eV) m/z=211 M⁺ pic de base, massif isotopique du pic dichloré
m/z=176 [M - Cl]⁺ massif isotopique du pic monochloré
m/z=140 [176 - Cl]⁺

10 Le 7-chloro-2-méthyl-quinolin-4-ol peut être préparé comme décrit dans les brevets EP 97585 et EP 56765.

o La 6-diméthylamino-phénanthridin-2-amine (C14) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

15 210 mg de 6-diméthylamino-2-nitro-phénanthridine en solution dans 5 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 20 mg de palladium sur charbon à 10% pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient
20 ainsi 186 mg de 6-diméthylamino-phénanthridin-2-amine sous forme d'une mousse jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,07 (s : 6H) ; de 5,50 à 6,50 (mf très étalé : 2H) ; 7,05 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,64 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,71 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,87 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,25 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,47 (d large, J = 8 Hz : 1H).

Spectre de masse :

30 EI(70eV) m/z=237 M⁺ pic de base
m/z=222 [M - CH₃]⁺
m/z=208 [222 - CH₂]⁺
m/z=194 [M - NC₂H₅]⁺

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

105

La 6-diméthylamino-2-nitro-phénanthridine peut être préparée de la façon suivante : 211 mg de 6-chloro-2-nitro-phénanthridine est mise en solution dans 4 mL de DMF en présence de 600 mg de carbonate de potassium et de 5 711 mg de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur 10 sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 211 mg de 6-diméthylamino-2-nitro-phénanthridine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=267 M⁺
 15 m/z=266 [M - H]⁺ pic de base
 m/z=252 [M - CH₃]⁺
 m/z=220 [266 - NO₂]⁺
 m/z=177 [220 - NC₂H₅]⁺

La 6-chloro-2-nitro-phénanthridine peut être 20 préparée de la façon suivante : Une solution de 200 mg de 2-nitro-6(5H)-phénanthridinone dans 2 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un 25 précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché 30 sous pression réduite. On obtient ainsi 215 mg de 6-chloro-2-nitro-phénanthridine sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=258 M⁺ pic de base, massif
 isotopique du pic monochloré

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

106

- $m/z=228$ $[M - NO]^+$ massif isotopique du pic
monochloré
 $m/z=212$ $[M - NO_2]^+$ massif isotopique du pic
monochloré
 5 $m/z=200$ $[M - CNO_2]^+$ massif isotopique du pic
monochloré
 $m/z=177$ $[212 - Cl]^+$
- o La 1-diméthylamino-isoquinoléin-7-amine (C15)
 peut être préparée en opérant de la manière
 10 suivante :
- 390 mg de 1-diméthylamino-7-nitro-isoquinoléine en
 mélange avec la 1-diméthylamino-5-nitro-isoquinoléine
 dans des proportions 40/60 (en mole) en solution dans
 8 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en
 15 volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars)
 en présence de 40 mg de palladium sur charbon à 10 %
 pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le
 filtrat est concentré sous pression réduite. Après
 chromatographie sur colonne de silice avec un mélange
 20 cyclohexane-isopropanol (gradient 100/0 à 90/10 en
 volumes) comme éluant, on obtient 50 mg de
 1-diméthylamino-isoquinoléin-7-amine sous forme d'une
 poudre marron dont les caractéristiques sont les
 suivantes :
- 25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en
 ppm) : 2,91 (s : 6H) ; 5,57 (s large : 2H) ; de 7,05 à
 7,20 (mt : 3H) ; 7,56 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,74 (d, $J = 6$
 Hz : 1H).
- Spectre de masse :
- 30 EI(70eV) $m/z=187$ M^+
 $m/z=186$ $[M - H]^+$
 $m/z=172$ $[M - CH_3]^+$
 $m/z=158$ $[172 - CH_2]^+$ pic de base
 $m/z=144$ $[M - C_2H_5N]^+$

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

107

m/z=116 [144 - CH₂N]⁺

La 1-diméthylamino-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : 375 mg de 1-chloro-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la 1-chloro-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) est mis en solution dans 6 mL de DMF en présence de 1.24 g de carbonate de potassium et de 1.46 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 390 mg de 1-diméthylamino-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la 1-diméthylamino-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) sous forme d'une poudre rouge dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=217	M ⁺	
20	m/z=216	[M - H] ⁺	pic de base
	m/z=202	[M - CH ₃] ⁺	
	m/z=188	[202 - CH ₂] ⁺	
	m/z=170	[216 - NO ₂] ⁺	
	m/z=156	[170 - CH ₂] ⁺	

25 La 1-chloro-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 580 mg de 7-nitro-isoquinolin-1-ol, en mélange avec le 5-nitro-isoquinolin-1-ol dans des proportions 40/60 (en mole), dans 6 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

108

d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 412 mg de 1-chloro-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la
 5 1-chloro-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :

	EI(70eV)	m/z=208	M ⁺	pic de base
		m/z=178	[M - NO] ⁺	
10		m/z=173	[M - Cl] ⁺	
		m/z=162	[M - NO ₂] ⁺	
		m/z=150	[178 - CO] ⁺	
		m/z=126	[173 - HNO ₂] ⁺	
		m/z=99	[126 - HCN] ⁺	

15 Le 7-nitro-isoquinolin-1-ol peut être préparé de la façon suivante : 500 mg de 1-isoquinolinol sont placés en solution dans 5 mL d'acide sulfurique concentré à 0°C. 348 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis
 20 une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Le précipité obtenu est
 25 récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient alors 580 mg de 7-nitro-isoquinolin-1-ol en mélange avec le 5-nitro-isoquinolin-1-ol dans des proportions 40/60 (en mole) sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

30	DCI(NH ₃)	m/z=208	MNH ₄ ⁺	
		m/z=191	MH ⁺	
		m/z=161	[M - NO] ⁺	
		m/z=146	M'H ⁺	correspond au départ

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

109

o La 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthylamine (C16) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

170 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthyl-acétamide est porté au reflux dans 3 mL d'un mélange d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée à 37 % w/w-eau (2/1 en volumes) pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le pH est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 120 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthylamine sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,48 (s : 3H) ; 2,79 (d, J = 5 Hz : 3H) ; 2,89 (s : 6H) ; 6,00 (q, J = 5 Hz : 1H) ; 6,71 (mt : 2H) ; 7,06 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,57 (d, J = 9 Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV) m/z=215 M^+ pic de base

m/z=200 $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$

m/z=185 $[\text{M} - \text{NHCH}_3]^+$

25 DCI (NH_3) m/z=216 MH^+

Le 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthyl-acétamide peut être préparé de la façon suivante : à 250 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-acétamide en solution dans 2 mL de DMF à 0°C, sont additionnés 45 mg d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est à nouveau refroidit à 0°C et 77 μL d'iode de méthyle sont additionnés. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau est

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

110

additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un

5 mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 170 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthyl-acétamide sous forme d'une huile jaune dont le spectre de masse est le suivant :

10 EI(70eV) m/z=257 M⁺ pic de base
 m/z=215 [M - COCH₃]⁺
 m/z=185 [M - CH₃CONCH₃]⁺
 DCI(NH₃) m/z=216 MH⁺

Le 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-acétamide

15 peut être préparé de la façon suivante : à 300 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine en solution dans 3 mL de dichlorométhane sont additionnés 415 µL de triéthylamine, 211 µL d'anhydride acétique et 9 mg de DMAP. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant

20 2 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau est additionné et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 263 mg de 4-diméthylamino-2-

25 méthyl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une mousse beige dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=243 M⁺ pic de base
 m/z=201 [M - COCH₃]⁺
 m/z=43 [COCH₃]⁺

30 La 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine peut être préparée comme décrit dans le brevet WO 0140218.

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

111

o La 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-amine (C17) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

- 360 mg de 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-acétamide est porté au reflux dans 6 mL d'un mélange acide chlorhydrique concentré-eau (2/1 en volumes) pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le pH est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 310 mg de 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-amine sous forme d'une huile marron dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,96 (s : 6H) ; 5,57 (s large : 2H) ; 7,05 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,10 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,42 (tt, $J = 7,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,72 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,05 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H).

Spectre de masse :

EI(70eV) $m/z=263$ M^+ pic de base
 $m/z=248$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$
 $m/z=219$ $[\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$
 25 DCI(NH_3) $m/z=264$ MH^+

- Le 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : 400 mg de 4-chloro-2-phényl-quinoléin-6-acétamide est mis en solution dans 15 mL de DMF en présence de 1.86 g de carbonate de potassium et de 1.10 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 150°C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

112

dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 360 mg de 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une huile
 5 marron dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=305	M ⁺	pic de base
	m/z=262	[M - COCH ₃] ⁺	
	m/z=246	[262 - CH ₂] ⁺	
	m/z=43	[COCH ₃] ⁺	

10 Le 4-chloro-2-phényl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : Une solution de 380 mg de 4-hydroxy-2-phényl-quinoléin-6-acétamide dans 2 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est
 15 additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est
 20 récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 400 mg de 4-chloro-2-phényl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=296	M ⁺	
25	m/z=254	[M - COCH ₃] ⁺	pic de base
	m/z=219	[254 - Cl] ⁺	
	m/z=43	[COCH ₃] ⁺	

Le 4-hydroxy-2-phényl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : 1 g de 3-(4-acetyl-amino-phénylamino)-3-phényl-acrylate d'éthyle
 30 est jeté dans 20 mL de dowtherm A au reflux. Après 45 minutes, on revient à température ambiante et le milieu réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

113

formation d'un précipité qui est récupéré par filtration, lavé avec du cyclohexane puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 688 mg de 4-hydroxy-2-phényl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une poudre ocre dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) $m/z=278$ M^+
 $m/z=236$ $[M - COCH_3]^+$
 $m/z=43$ $[COCH_3]^+$ pic de base

Le 3-(4-acétylamino-phénylamino)-3-phényl-acrylate d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : à 500 mg de 4-aminoacétanilide dans 2 mL d'éthanol absolu sont additionnés 634 mL de benzoylacétate d'éthyle, 6 gouttes d'acide acétique et 1.13 g de drierite. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 1.03 g de 3-(4-acétylamino-phénylamino)-3-phényl-acrylate d'éthyle sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) $m/z=263$ M^+ pic de base
 $m/z=248$ $[M - CH_3]^+$
 $m/z=219$ $[M - N(CH_3)_2]^+$
 DCI(NH₃) $m/z=264$ MH^+

o La 4-diméthylamino-2-isopropyl-quinoléin-6-amine (C18) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

315 mg 4-diméthylamino-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-diméthylamino-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 en solution dans 4 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (2/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 20 mg de palladium sur charbon à 10 %

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

114

pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 95/5 à 85/15 en volumes) comme éluant, on obtient 142 mg de 4-diméthylamino-2-isopropyl-quinoléin-6-amine sous forme d'une cire marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,29 (d, $J = 7$ Hz : 6H) ; 2,88 (s : 6H) ; 3,02 (mt : 1H) ; 5,38 (s large : 2H) ; 6,68 (s : 1H) ; de 6,95 à 7,10 (mt : 2H) ; 7,58 (d, $J = 9$ Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=229	M^+	pic de base
15	m/z=214	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=201	$[\text{214} - \text{CH}]^+$	
DCI (NH_3)	m/z=230	MH^+	

La 4-diméthylamino-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 450 mg de 4-chloro-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 est mise en solution dans 12 mL de DMF en présence de 1.2 g de carbonate de potassium et de 1.47 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 317 mg de 4-diméthylamino-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-diméthylamino-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 (en mole) sous forme d'une cire marron dont le spectre de masse est le suivant :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

115

EI (70eV) m/z=259 M⁺
 m/z=244 [M - CH₃]⁺ pic de base
 m/z=231 [244 - CH]⁺
 m/z=212 [M - HNO₂]⁺
 5 m/z=198 [244 - NO₂]⁺

La 4-chloro-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 475 mg de 2-isopropyl-6-nitro-quinolin-4-ol, en mélange avec le 2-isopropyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions
 10 8.5/1.5 (en mole), dans 4 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné d'eau et de cyclohexane et le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par addition d'une solution aqueuse d'ammonique à 28 %.
 15 Un précipité est formé qui est récupéré par filtration et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Les solides ainsi obtenus sont réunis et séchés sous pression
 20 réduite. On obtient alors 450 mg de 4-chloro-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 (en mole) sous forme d'un solide bordeaux dont le spectre de masse est le suivant :

25 EI (70eV) m/z=250 M⁺
 m/z=235 [M - O]⁺ pic de base
 m/z=222 [235 - CH]⁺
 m/z=203 [M - HNO₂]⁺
 m/z=189 [203 - CH₃]⁺
 30 DCI (NH₃) m/z=251 MH⁺

Le 2-isopropyl-6-nitro-quinolin-4-ol peut être préparé de la façon suivante : 450 mg de 2-isopropyl-1H-quinolin-4-one sont placés en solution dans 5 mL d'acide

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

116

sulfurique concentré à 0°C. 243 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange
 5 eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Un précipité se forme qui est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient alors 510 mg de 2-isopropyl-6-nitro-quinolin-
 10 4-ol en mélange avec la 2-isopropyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 8.5/1.5 (en mole) sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV)	m/z=232	M ⁺	pic de base
	m/z=217	[M - CH ₃] ⁺	
15	m/z=204	[M - CO] ⁺	
	m/z=186	[M - NO ₂] ⁺	
	m/z=171	[186 - CH ₃] ⁺	

La 2-isopropyl-1H-quinolin-4-one peut être préparée de la façon suivante : 4.09g de 2-isopropyl-4-
 20 triisopropylsilanyloxy-2H-quinoline-1-carboxylate de benzyle en solution dans 115 mL de méthanol est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 400 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré
 25 sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 95/5 en volumes) comme éluant, on obtient 750 mg de 2-isopropyl-1H-quinolin-4-one sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est
 30 le suivant :

EI (70eV)	m/z=187	M ⁺	
	m/z=172	[M - CH ₃] ⁺	pic de base
	m/z=159	[M - CO] ⁺	
	m/z=144	[M - C ₃ H ₇] ⁺	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

117

Le 2-isopropyl-4-triisopropylsilanyloxy-2H-quinoline-1-carboxylate de benzyle peut être préparé de la façon suivante : un mélange de 750 mg de 4-oxo-4H-quinoline-1-carboxylate de benzyle et de 1.5 mL de triisopropylsilyltrifluoromethanesulfonate est agité lentement pendant 1 heure sous argon. 15.5 mL de dichlorométhane sont alors additionnées ainsi que 0.65 mL de 2,6-lutidine. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0°C et 2.8 mL d'une solution 2M de chlorure d'isopropylmagnésium dans le THF sont additionnés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante puis hydrolysé par ajout d'un mélange eau-glace. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane comme éluant, on obtient 596 mg de 2-isopropyl-4-triisopropylsilanyloxy-2H-quinoline-1-carboxylate de benzyle sous forme d'une huile incolore dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV) m/z=479 M⁺ pic de base
 m/z=436 [M - C₃H₇]⁺
 m/z=392 [436 - C₃H₈]⁺

Le 4-oxo-4H-quinoline-1-carboxylate de benzyle peut être préparé de la façon suivante : à 500 mg de 4-hydroxyquinoline dans 3 mL de tert-butanol à 30°C sont additionnés 179 mg d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C jusqu'à la fin du dégagement gazeux. On revient alors à température ambiante et on additionne 673 µL de chloroformate de benzyle goutte à goutte puis on agite pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec 10 mL d'eau et le pH est amené à 4 par

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

118

ajout d'une solution aqueuse 0.5 M d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie

5 sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 97/3 en volumes) comme éluant, on obtient 890 mg de 4-oxo-4H-quinoline-1-carboxylate de benzyle sous forme d'une huile visqueuse blanche dont le spectre de masse est le suivant :

10 EI (70eV) $m/z=279$ M^+
 $m/z=91$ $[C_7H_7]^+$ pic de base
 DCI (NH₃) $m/z=280$ MH^+

o La 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-quinoléin-6-amine (C19) peut être préparée en opérant de la

15 manière suivante :

472 mg de 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-6-nitro-quinoléin-6-amine en mélange avec la 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-8-nitro-quinoléin-6-amine dans des proportions 35/65 (en mole) en solution dans 8 mL d'un

20 mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 45 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie

25 sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 75/25 en volumes) comme éluant, on obtient 168 mg de 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-quinoléin-6-amine sous forme d'une poudre caramel dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,29 (s : 3H) ; 2,57 (s : 3H) ; 3,24 (s : 6H) ; 5,59 (mf : 2H) ; 6,70 (s : 1H) ; 7,33 (s large : 1H) ; 7,50 (s large : 1H).

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

119

Spectre de masse :

5	EI (70eV)	m/z=215	M ⁺	pic de base
		m/z=200	[M - CH ₃] ⁺	
		m/z=184	[200 - NH ₂] ⁺	
		m/z=172	[M - C ₂ H ₅ N] ⁺	

La 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-6-nitro-quinoléin-6-amine peut être préparée de la façon suivante : 500 mg de 4-chloro-2,7-diméthyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2,7-diméthyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 35/65 (en mole) est mis en solution dans 8 mL de DMF en présence de 1.46 g de carbonate de potassium et de 1.72 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 476 mg de (2,7-diméthyl-4-diméthylamino-6-nitro-quinoléin-6-amine en mélange avec le 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-8-nitro-quinoléin-6-amine dans des proportions 35/65 (en mole) sous forme d'un solide caramél dont le spectre de masse est le suivant :

25	EI (70eV)	m/z=245	M ⁺	pic de base
		m/z=228	[M - OH] ⁺	
		m/z=215	[M - NO] ⁺	
		m/z=199	[M - NO ₂] ⁺	
		m/z=183	[M - HNO ₂ -CH ₃] ⁺	

La 4-chloro-2,7-diméthyl-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 660 mg de 2,7-diméthyl-6-nitro-quinolin-4-ol, en mélange avec le 2,7-diméthyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 35/65 (en mole), dans 5 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

120

additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 516 mg de 4-chloro-2,7-diméthyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2,7-diméthyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 35/65 (en mole) sous la forme d'une poudre marron dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=236	M ⁺	pic de base
	m/z=219	[M - OH] ⁺	
	m/z=206	[M - NO] ⁺	
15	m/z=190	[M - NO ₂] ⁺	
	m/z=155	[M - NO ₂ -Cl] ⁺	

Le 2,7-diméthyl-6-nitro-quinolin-4-ol peut être préparé de la façon suivante : 625 mg de 2,7-diméthyl-quinolin-4-ol sont placés en solution dans 6 mL d'acide sulfurique concentré à 0°C. 365 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 7 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Le précipité obtenu est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient alors 787 mg de 2,7-diméthyl-6-nitro-quinolin-4-ol en mélange avec le 2,7-diméthyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 35/65 (en mole) sous la forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=218	M ⁺	pic de base
	m/z=201	[M - OH] ⁺	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

121

m/z=172 [M - NO₂]⁺
 m/z=144 [M - HNO₂-CO]⁺

Le 2,7-diméthyl-quinolin-4-ol peut être préparé de la façon suivante : 3.54 g de 3-m-tolylamino-but-2-énoate d'éthyle est jeté dans 30 mL de dowtherm A au reflux. Après 45 minutes, on revient à température ambiante et le milieu réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à formation d'un précipité qui est récupéré par filtration, lavé avec du cyclohexane puis séché sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane-isopropanol (gradient 95/5 à 60/40 en volumes) comme éluant, on obtient 416 mg de 2,7-diméthyl-quinolin-4-ol sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :

15 EI(70eV) m/z=173 M⁺ pic de base
 m/z=144 [M - CHO]⁺

Le 3-m-tolylamino-but-2-énoate d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : à 2 mL de m-toluidine dans 8 mL d'éthanol absolu sont additionnés 2.59 mL d'acétoacétate d'éthyle, 24 gouttes d'acide acétique et 6.29 g de drierite. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 3.54 g de 3-m-tolylamino-but-2-énoate d'éthyle sous forme d'huile incolore dont le spectre de masse est le suivant :

30 EI(70eV) m/z=219 M⁺
 m/z=174 [M - OEt]⁺ pic de base
 m/z=146 [M - COOEt]⁺
 m/z=107 [C₇H₉N]⁺
 m/z=91 [C₇H₇]⁺

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

122

o La 2-diméthylamino-1H-benzoimidazol-5-amine (C21) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

250 mg de 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole en solution dans 3,2 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) en présence de 25 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac 2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 66 mg de 2-diméthylamino-1H-benzoimidazol-5-amine sous forme d'une huile marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm). Nous observons le mélange 50/50 des isomères de position NH en 1 et NH en 3.

2,97 et 2,98 (2 s : 6H en totalité) ; 4,40 et 4,50 (2 mfs : 2H en totalité) ; 6,70 et 6,77 (2 d larges, $J = 9$ Hz : 1H en totalité) ; 6,65 et 6,66 (2 s : 1H en totalité) ; 6,81 et 6,88 (2 d larges, $J = 9$ Hz : 1H en totalité) ; 10,68 et 10,80 (2 mfs : 1H en totalité).

Spectre de masse :

25	EI (70eV)	m/z=176	M^+	pic de base
		m/z=161	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
		m/z=147	$[\text{M} - \text{CH}_2]^+$	
		m/z=133	$[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$	

La 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole peut être préparée de la façon suivante : 500 mg de 2-chloro-5-nitro-1H-benzoimidazole en solution dans 4 mL de DMF en présence de 825 mg de chlorhydrate de diméthylammonium et de 395 mg d'acide p-toluène-sulfonique est chauffé à 100°C pendant 20 heures. Après retour à température

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

123

ambiante, de l'eau est additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de soude 1N, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 239 mg de 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole sous forme d'un solide marron dont le spectre de masse est le suivant :

5	EI(70eV)	m/z=206	M ⁺	pic de base
		m/z=191	[M - CH ₃] ⁺	
10		m/z=177	[191 - CH ₂] ⁺	
		m/z=207	MH ⁺	
15	DCI(NH ₃)	m/z=207	MH ⁺	
		m/z=177	[MH - NO] ⁺	pic de base

Le 2-chloro-5-nitro-1H-benzoimidazole peut être préparé comme décrit dans la littérature (Jung, F. ; Delvare, C. ; Boucherot, D. ; Hamon, A. J. Med. Chem. 1991, 34 (3), 1110-1116

o La 2-diméthylamino-3-méthyl-3H-benzoimidazol-5-amine (C22) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

20 314 mg de 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole est additionné à une solution de 122 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 6 mL de DMF. Après addition de 110 µL d'iodométhane, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures puis

25 additionné d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu en solution dans 12 mL d'un mélange

30 dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bars) en présence de 32 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

124

pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac 2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 46 mg de 2-diméthylamino-3-méthyl-3H-benzoimidazol-5-amine sous forme d'une huile marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,81 (s : 6H) ; 3,48 (s : 3H) ; 4,75 (mf : 2H) ; 6,40 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 6,46 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,05 (d, $J = 9$ Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV)	m/z=190	M^+	pic de base
	m/z=175	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=161	$[175 - \text{CH}_2]^+$	
15	m/z=147	$[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$	

Le 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole peut être préparé comme décrit à l'exemple précédent.

o La 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine (C24) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine en solution dans 12 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) sont placés sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 18 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac 2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 42 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine sous la forme d'une pâte orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

125

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,37 (s : 3H) ; 2,90 (s : 6H) ; 5,42 (s large : 2H) ; 6,92 (s : 1H) ; 7,03 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,09 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,45 (d, $J = 9$ Hz : 1H).

5 Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=201	M^+	pic de base
	m/z=186	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=172	$[186 - \text{CH}_2]^+$	
	m/z=158	$[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$	
10 DCI(NH_3)	m/z=202	MH^+	

La 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : 810 mg de 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile est chauffée à 40°C pendant 16 heures dans 10 mL d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 %. Après retour à température ambiante, 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5N sont additionnés puis la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ramenée à pH 9 par ajout d'une solution aqueuse de soude 5N et le précipité résultant est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine sous forme d'une poudre orange dont le spectre de masse est le suivant :

25 EI(70eV)	m/z=231	M^+	pic de base
	m/z=216	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=202	$[216 - \text{CH}_2]^+$	
DCI(NH_3)	m/z=232	MH^+	pic de base
	m/z=202	$[\text{M} - \text{NO}]^+$	

30 Le 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile peut être préparé comme décrit dans la littérature (Shinkai, H ; Ito, T. ; Iida, T. ; Kitao, Y. ; Yamada, H. ; Uchida, I. *J. Med. Chem.* 2000, 43 (24), 4667-4677).

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

126

o La 9-diméthylamino-acridin-2-amine (C26) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

385 mg de 9-phénoxy-acridin-2-amine sont chauffés à 120°C pendant 15 heures dans 12 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le THF. Après retour à température ambiante et concentration sous pression réduite, du dichlorométhane est additionné et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de soude 1N puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 95/5 en volumes) comme éluant, on obtient 47 mg de 9-diméthylamino-acridin-2-amine sous forme d'une laque jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,22 (s : 6H) ; 5,77 (s large : 2H) ; 7,15 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,31 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,45 (t large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,59 (t large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,86 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,98 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 8,17 (d large, $J = 8$ Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV)	m/z=237	M^+	pic de base
	m/z=222	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
25	m/z=207	$[\text{222} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=195	$[\text{222} - \text{HCN}]^+$	
DCI (NH_3)	m/z=238	MH^+	

La 9-phénoxy-acridin-2-amine peut être préparée de la façon suivante : 494 mg de 9-phénoxy-acridin-2-trifluoroacétamide en solution dans 50 mL de méthanol est additionnée de 3 mL d'eau et de 940 mg de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante et concentration sous pression réduite, de l'eau est

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

127

additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 385 mg de 9-phénoxy-acridin-2-amine sous
5 forme d'une mouss orange dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) $m/z=286$ M^+ pic de base
 $m/z=209$ $[M - C_6H_5]^+$
DCI(NH₃) $m/z=287$ MH^+

10 La 9-phénoxy-acridin-2-trifluoroacétamide peut être préparée de la façon suivante : 770 mg de 9-chloro-acridin-2-trifluoroacétamide est chauffé à 100°C pendant 15 heures dans 2.23 g de phénol. Après retour à
15 température ambiante, du dichlorométhane est additionné et la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de soude 1N et de l'eau, puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 594 mg de 9-phénoxy-acridin-2-trifluoroacétamide sous forme d'une poudre rouge dont le
20 spectre de masse est le suivant :

DCI(NH₃) $m/z=383$ MH^+
 $m/z=267$ $M'H^+$ autre produit ($M - COCF_3 + H$)

Le 9-chloro-acridin-2-trifluoroacétamide peut être préparé de la façon suivante : Une solution de 725 mg de
25 2-trifluoroacétamido-acridone dans 7 mL de POCl₃ est portée au reflux pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante et concentration sous pression réduite, une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium est additionnée et le
30 précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 770 mg 9-chloro-acridin-2-

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

128

trifluoroacétamide sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

	EI(70eV)	m/z=324	M ⁺	pic de base
		m/z=254	[M - HCF ₃] ⁺	
5		m/z=227	[M - COCF ₃] ⁺	
		m/z=200	[227 - HCN] ⁺	
		m/z=164	[200 - HCl] ⁺	

La 2-trifluoroacétamido-acridone peut être préparée de la façon suivante : à 400 mg de 2-aminoacridone en solution dans 6.5 mL de dichlorométhane à 0°C, sont additionnés 535 µL de triéthylamine, 405 µL d'anhydride trifluoroacétique et 13 mg de DMAP. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après concentration sous pression réduite, de l'eau est additionnée et le précipité résultant est récupéré par filtration puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 580 mg de 2-trifluoroacétamido-acridone sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

20	EI(70eV)	m/z=306	M ⁺	pic de base
		m/z=237	[M - CF ₃] ⁺	
		m/z=209	[237 - CO] ⁺	

o La 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléine-7-amine (C24) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine en solution dans 12 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 18 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

129

2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 42 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine sous la forme d'une pâte orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,37 (s : 3H) ; 2,90 (s : 6H) ; 5,42 (s large : 2H) ; 6,92 (s : 1H) ; 7,03 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,09 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,45 (d, $J = 9$ Hz : 1H).

Spectre de masse :

- 10 EI (70eV) $m/z=201$ M^+ pic de base
 $m/z=186$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$
 $m/z=172$ $[186 - \text{CH}_2]^+$
 $m/z=158$ $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$
 DCI (NH_3) $m/z=202$ MH^+

- 15 La 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : 810 mg de 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile est chauffée à 40°C pendant 16 heures dans 10 mL d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 %. Après retour à température ambiante, 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5N sont additionnés puis la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ramenée à pH 9 par ajout d'une solution aqueuse de soude 5N et le précipité résultant est récupéré par
 20 filtration et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine sous forme d'une poudre orange dont le spectre de masse est le suivant :

- 30 EI (70eV) $m/z=231$ M^+ pic de base
 $m/z=216$ $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$
 $m/z=202$ $[216 - \text{CH}_2]^+$
 DCI (NH_3) $m/z=232$ MH^+ pic de base
 $m/z=202$ $[\text{M} - \text{NO}] \text{H}^+$

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

130

Le 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile peut être préparé comme décrit dans la littérature (Shinkai, H ; Ito, T. ; Iida, T. ; Kitao, Y. ; Yamada, H. ; Uchida, I. *J. Med. Chem.* 2000, 43 (24), 4667-4677)

- 5 • Les produits dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino peuvent être préparés par alkylation des produits correspondants dans lesquels C représente un radical (1H-indol-5-yl)amino, lesquels sont eux mêmes
10 préparés en opérant comme à l'exemple 185, en opérant dans les conditions ci-dessous :

A une suspension de 0.22 mmol d'hydruure de sodium dans
15 1.5 mL de DMF sous argon est additionné 0.2 mmol du produit dans lesquels C représente un radical (1H-indol-5-yl)amino. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à fin du dégagement gazeux. Une solution de 0.22 mmol de chlorure de diméthylaminoéthyle dans
20 0.5 mL de DMF est alors additionnée, solution elle-même obtenue par addition de 0.22 mmol de chlorhydrate de chlorure de diméthylaminoéthyle dans une suspension de 0.24 mmol d'hydruure de sodium dans le DMF. A complétion de la réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé par
25 une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit correspondant dans lesquels C
30 représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino est ainsi obtenu après purification sur silice.

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

131

- Les produits dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino peuvent également être préparés à partir des produits correspondants dans lesquels C représente un radical ([1-(2-hydroxy-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino en opérant dans les conditions ci-dessous :

A une solution de 0.2 mmol du produit dans lesquels C représente un radical ([1-(2-hydroxy-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino dans 3 mL d'un mélange dichlorométhane-THF (2/1 en volumes), est additionné 0.24 mmol de triéthylamine ainsi que 0.22 mmol de chlorure de méthanesulfonyle. Après complétion de la réaction et concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est hydrolysé par addition d'eau et le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par addition d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Le précipité résultant est récupéré par filtration, séché, puis remis en solution dans 3 mL de méthanol et additionné de 1 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le méthanol. Après chauffage à 80°C pendant 15 heures dans un autoclave, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis purifié pour conduire au produit dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino.

- Les produits dans lesquels C représente un radical ([1-(2-hydroxy-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino sont eux-mêmes préparés en opérant comme à l'exemple 185 à partir du 5-amino-1-(2-hydroxy-éthyl)-indole, lui-même pouvant être préparé en opérant dans les conditions suivantes :

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

132

Le 5-nitro-1-(2-hydroxy-éthyl)-indole peut être préparé de la façon suivante : Une solution de 1 mmol de 5-nitro-1-(2-tert-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-indole dans 2 mL de méthanol contenant 120 µL d'une solution aqueuse concentrée en acide chlorhydrique (37 % w/w) est agitée à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors additionné de 1 mL d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % puis concentré sous pression réduite. Le 5-nitro-1-(2-hydroxy-éthyl)-indole est ainsi obtenu après purification sur silice.

Le 5-nitro-1-(2-tert-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-indole peut être préparé de la façon suivante : A une suspension de 1.1 mmol d'hydruure de sodium dans 2 mL de DMF sous argon est additionné 1 mmol de 5-nitroindole. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à fin du dégagement gazeux puis 1.2 mmol de (2-bromoéthoxy)-tert-butyldiméthylsilane est additionné. A complétion de la réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le 5-nitro-1-(2-tert-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-indole est ainsi obtenu après purification sur silice.

• Les produits dans lesquels C représente un radical 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A14) ou 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A15) ou 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A16) ou 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A17), ou 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A18) ou 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A19) ou 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A20), ou 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]

pipérazin-1-yl (A21), ou 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A22), ou 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A23), ou 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A24) ou 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A25) ou 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A26) ou 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A27) ou 4-[2-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A28) ou 4-[2-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A29) ou 4-[3-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A30) ou 4-[3-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A31) ou 4-[2-(1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A32) ou 4-[2-(1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A33) ou 4-[3-(1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A34) ou 4-[3-(1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A35) ou 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A36) ou 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A37) ou 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A38) ou 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A39) ou 4-[2-(1H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]homopipérazin-1-yl (A40) ou 4-[2-(1H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]pipérazin-1-yl (A41) ou 4-[3-(1H-imidazol-2-yl)amino-propyl]homopipérazin-1-yl (A42) ou 4-[3-(1H-imidazol-2-yl)amino-propyl]pipérazin-1-yl (A43) ou 4-[2-(2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl)amino-éthyl]homopipérazin-1-yl (A44) ou 4-[2-(2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl)amino-éthyl]pipérazin-1-yl (A45) ou 4-[3-(2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl)amino-propyl]homopipérazin-1-yl (A46) ou 4-[3-(2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl)amino-propyl]pipérazin-1-yl (A47).

Les amines nécessaires pour l'introduction des radicaux de type A de formule générale (1b), sont

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

134

- soit commerciaux :
 - o 1-(2-pyrrolidinoéthyl)pipérazine (A14)
 - o 1-(2-morpholinoéthyl)pipérazine (A25)
 - o 1-(3-morpholinopropyl)pipérazine (A27)
- 5 • soit préparés comme écrit dans la littérature :
 - o 1-(2-1H-imidazolo-1-éthyl)pipérazine (A17) selon WO 0196323
 - o 1-(3-1H-imidazolo-1-propyl)pipérazine (A19) selon l'Eur. Pat. Appl. EP 350145

- 10 • soit préparés comme ci-dessous :

Il est attendu que les produits peuvent être avantageusement préparés par synthèse parallèle en phase solide. Dans ce cas il est particulièrement avantageux de produire en premier le groupe A, en opérant de la manière suivante :

- o Dans un tricol de 100 mL on ajoute successivement 5 g de résine de Wang substituée par un groupe imidazole carbonyle (préparé selon Wang et Hauske Tetrahedron Letters, 1997, 37, 6529-32), 50 mL de tétrahydrofurane et 1,44 g du 2-(1,4-diazepan-1-yl)ethan-1-ol. On agite la réaction avec un agitateur magnétique. Après 14 heures, on filtre et lave successivement avec du THF six fois. On ajoute le produit obtenu ci-dessus dans un tricol de 50 mL. On ajoute successivement 50 mL de pyridine, et 1,91 g de chlorure de para-toluènesulfonyl. On agite la réaction avec un agitateur magnétique. Après 14 heures, on filtre et lave successivement avec de la pyridine 1 fois et puis avec du THF six fois. On ajoute le produit obtenu ci-dessus dans un tricol de 50 mL. On

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

135

ajoute successivement 50 ml de DMF et 1,2 g d'imidazole. On agite la réaction avec un agitateur magnétique en chauffant vers 80°C. Après 14 heures, on filtre et lave successivement avec du DMF 2 fois et puis avec du THF six fois. On ajoute le produit obtenu ci-dessus dans un ballon de 25 ml. On ajoute 25 mL du TFA. On agite. Après 1,5 heure on filtre la réaction. On garde le filtrat et lave le solide avec 20 ML du CH₂Cl₂. On mélange les filtrats et on sèche. On obtient le sel TFA du 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A16).

Exemple 204

Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés 1 à 176, données dans le tableau 1 sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

TABLEAU 1

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotoxic A549 IC50 µM
1		H		H	N		H	11.3	0.55	0.23
2		H		H	N		H	18	0.06	10
3		H		H	N		H	5.5	2.1	6
4		H		H	N		H	5.5	3	
5		H		H	N		H	2.0	2.7	
6		H		H	N		H		3.5	
7		H		H	N		H	3.0	2.4	

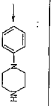
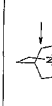
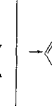
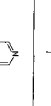
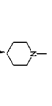
WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A-1	R3	A-2	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
8		H		N			1,5	3,2	
9		H		N		H	10,0	0,1	
10		H		N		H	8,9	0,30	
11		H		N		H	11,4	0,16	
12		H		N		H	9,4	0,3	
13		H		N		H	7,2	0,26	
14		H		N			4,4	0,21	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G1 della Tm °C	TRAP ICS0 µM	Chlor. A149 ICS0 µM
15		H		H	N		H	2,7	0,19	1,86
16		H		H	N		H	7,3	0,08	
17		H		H	N		H	17,1	0,1	2,73
18		H		H	N		H	2,4	1,2	2,88
19		H		H	N		H	3,5	0,53	0,3
20		H		H	N			6,4	0,44	0,35
21		H		H	N		H	11,0		

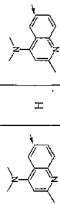
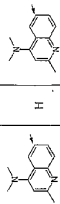
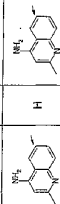
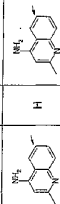
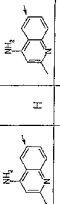
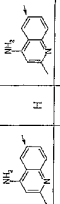
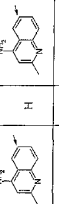
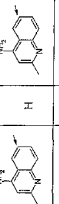
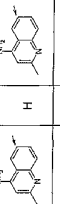
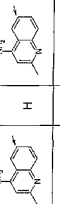
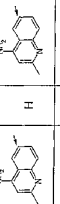
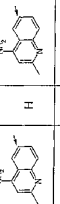
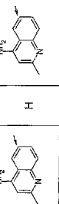
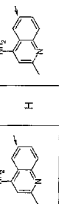
WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TE2P IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
22		H		H	N		H	2.7	0.34	
23		H		H	N			9.2	3.0	
24		H		H	N			9.7	1.6	
25		H		H	N		H	4.2	2.2	
26		H		H	N		H	4.8	1.1	
27		H		H	N		H	11.0	0.6	1.0

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G1 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Calculus Apo IC50 µM
28		H		H	N		H	10.6	0.9	1.5
29		H		H	O		aucun	20.3 4.5	0.32 0.47	
30		H		H	O		aucun	9.8 15.5	1.1 0.24	
31		H		H	O		aucun	15.3	0.3	
32		H		H	O		aucun	10.0	0.3	
33		H		H	O		aucun	10.0	0.4	
34		H		H	N			5.0	0.68	15

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
35		H		H	N		H	11.0	0.5	
36		H		H	N		H	17.5	0.24	
37		H		H	N		H	17.5	0.23	
38		H		H	N		H	9.5	1.0	
39		H		H	N		H	10.5	0.23	
40		H		H	N			19	0.23	
41		H		H	N		H	19	0.36	9.9

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cy5/ox Ar49 IC50 µM
42		H		H	N			15.5	0.05	
43		H		H	N			18	0.18	10
44		H		H	N			17	0.1	
45		H		H	N		H	16.5	0.33	
46		H		H	N		H	18.5	1	
47		H		H	N		H	8	0.2	
48		H		H	N		Me	14	0.1	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	Gd della Tm °C	TRAP IC50 µM	Calcol. Ar2 IC50 µM
49		H		H	N		H	10	1	
50		H		H	N		H	7	0.22	
51		H		H	N			11	0.26	
52		H		H	N		H	6.5	1.3	
53		H		H	N		Et	15.5	0.2	
54		H		H	N		H	16	0.17	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
55		H		H	N			15.5	0.21	
56		H		H	N		H	2.5	0.35	
57		H		H	N			8	0.3	
58		H		H	N			6	0.22	
59		H		H	N			11	0.19	
60		H		H	N		H	6	3.0	5.7

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3'	X	R1	R2	Col della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cinetic Assay IC50 µM
61		H		H	N		H		0.36	
62		H		H	N		H	7.5	1.2	
63		H		H	N		Me	11.5	0.19	
64		H		H	N			12	0.09	
65		H		H	N		Me	12.5	1	
66		H		H	N		H	9	0.28	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G _d delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox A549 IC50 µM
67		H		H	N		H	6.5	0.43	
68		H		H	N			8	0.3	11.5
69		H		H	N			18	0.16	
70		H		H	N			9.5	0.56	
71		H		H	N				0.35	12.4
72		H		H	N			9.5	0.21	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G _A della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
73		H		H	N			9.5	0.37	
74		H		H	N		H	9.5	0.14	
75		H		H	N			13.5	0.05	
76		H		H	N			19	0.11	
77		H		H	N			12.5	0.48	5.6
78		H		H	N		H		1.5	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytopex A549 IC50 µM
79		H		H	N		H		3.6	
80		H		H	N		H		1.2	
81		H		H	N		H		1.4	
82		H		H	N		H		1.6	
83		H		H	N		H		1.2	14
84		H		H	N		H		2.2	
85		H		H	N		H		3.9	16

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotoxic A549 IC50 µM
86		H		H	N			6	0.2	18.9
87		H		H	N		H		1.5	
88		H		H	N			6	0.11	
89		H		H	N		H		1.2	20
90		H		H	N		H	11	0.37	
91		H		H	N		H	7	0.37	
92		H		H	N			3.5	0.43	7.8

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	Gd delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
93		H		H	N		H	8	0.37	9.3
94		H		H	N		H		0.94	
95		H		H	N		H		0.93	
96		H		H	N		H		0.48	
97		H		H	N		H		0.619	
98		H		H	N		H	4	0.35	
99		H		H	N		H		0.6	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
100		H		H	N		H		0.46	
101		H		H	N		H		0.81	
102		H		H	N		H		0.67	
103		H		H	O		aucun	7	0.28	11.34
104		H		H	O		aucun	4.5	1.2	11.37
105		H		H	O		aucun	12	0.24	11.57
106		H		H	O		aucun	14.5	0.28	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	ΔT _g de la Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. IC50 μM
107		H		H	O		aucun	4,5	0,37	
108		H		H	O		aucun	3	0,37	
109		H		H	O		aucun	4,5	0,34	
110		H		H	O		aucun	20,5	0,61	
111		H		H	O		aucun	23,5	0,48	
112		H		H	O		aucun	15	0,32	
113		H		H	O		aucun	6	0,53	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytopex AS49 IC50 µM
114		H		H	O		aucun	13,5	1,26	
115		H		H	O		aucun	13	0,5	1,8
116		H		H	S		aucun		1,8	
117		H		H	S		aucun	10,5 4,5	1,2 10	19,5
118		H		H	S		aucun	3,5	1,4	13,7
119		H		H	S		aucun	4,5		
120		H		H	S		aucun	11,5	0,38	17,8

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3'	X	R1	R2	Gd de la Tm °C	TRAP IC50 µM	Déclat. AS10 IC50 µM
121		H		H	S		aucun	4.5	0.4	
122		H		H	S		aucun	12.5	0.36	
123		H		H	S		aucun	13.5	0.37	
124		H		H	S		aucun	3	1.3	11.6
125		H		H	S		aucun	3	0.9	6.2
126		H		H	S		aucun	14.5	0.36	
127		H		H	S		aucun	19	0.67	11.4
127		H		H	S		aucun	14	0.64	15.9

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	THAP IC50 µM	Optique A590 IC50 µM
128		H		H	S		aucun	15	0.39	2.86
129		H		H	S		aucun	15.5	0.52	
130		H		H	S		aucun	9	0.3	
131		H		H	S		aucun	4.5	0.91	
132		H		H	S		aucun	12.5	0.4	
133		H		H	S		aucun	25	0.18	
134		H		H	no		aucun	8	0.3	0.68

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
135		H		H	N			22	0.3	0.074
136		H		H	N			20.6	0.4	0.06
137		H		H	N			18	1	0.15
138		H		H	N		Me	22.5	0.2	0.039
139		H		H	N			23	0.3	0.039
140		H		H	N		H	5.5	1	0.512
141		H		H	N			7	0.9	0.096

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A42	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cydotox. A549 IC50 µM
142		H		H	N		H	9.5	1	1.58
143		H		H	N			13	0.4	0.52
144		H		H	N			22.5	0.3	0.056
145		H		H	N		H	5	1	0.42
146		H		H	N		Et	6	0.6	0.175
147		H		H	N				1	0.21

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G1 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
148		H		H	N			12	1.5	1.5
149		H		H	N			12.5	2.5	0.096
150		H		H	N		H	8.5	2.5	2.47
151		H		H	-			6.5	0.38	
152		H		H	N			9.5	0.47	
153		H		H	N			10	0.41	
154		H		H	N			19	0.2	

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
155		H		H	N			14	0.39	
156		H		H	N		H	14.5	1.2	
157		H		H	N		H	12.5	1.4	
158		H		H	N		H	8	0.85	
159		H		H	N			10.5	0.43	10
160		H		H	N			10.5	0.36	
161		H		H	N			12	1.9	2.9

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytobex Ar49 IC50 µM
162		H		H	N			17	1.7	0.2
163		H		H	N			13	1.2	0.24
164		H		H	N			12.5	1.6	0.32
165		H		H	N		H	6.5	1.4	0.62
166		H		H	N		H	12.5	1.4	0.59
167		H		H	N		H	6	1.1	1.8
168		H		H	N			16.5	1.1	1.18

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G1 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
169		H		H	N			16.5	0.7	0.41
170		H		H	N		H	3	1.3	9.4
171		H		H	N		H	13	0.49	0.38
172		H		H	N		H	20	0.33	0.3
173		H		H	N		H	11.5	0.82	
174		H		H	N		H	6	0.26	9.7
175		H		H	N		H	3	3	0.94

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

162

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
176		H		H	N		H	6	3	
177		H		H	S		succin	3	0.3	3
178		H		H	OH		H	14.7	2.3	
179		H		H	N		H	14	0.39	0.33
180		H		H	N		H	18.1	0.55	0.23
181		H		H	N			17.9	0.24	0.89
182		H		H	N			11	0.1	0.48

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	GA della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox AS49 IC50 µM
183		H		H	S		aucun	14.4	0.85	1.27
184		H		H	N			9.4	1.2	
185		H		H	N			5.4	0.02	
186		H		H	N			3.8	0.01	10
187		H		H	N		H	10.8	0.04	0.80
188		H		H	N		H	12.1	0.02	0.95

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
188		H		H	N		H	5.9	0.04	0.99
190		H		H	N		H	9.6	0.02	3.17
191		H		H	N		H	13.8	0.02	1.14
192		H		H	N		H	14.4	0.1	0.13
193		H		H	N		H	9	0.1	1.47
194		H		H	N		H	3.9	0.1	0.35
195		H		H	N		H	11	0.1	4.85

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

Ex	A11	R3	A12	R3	X	R1	R2	G4 della Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. AB49 IC50 µM
196		H		H	O		alcool	7.8		
197		H		H	N			12.7	0.9	
198		H		H	N		H	16.6	0.7	
199		H		H	N			22.8	0.4	
200		H		H	N		H	18.8	0.5	
201		H		H	N			12.9	1.4	
202		H		H	N		H	25.5	1.8	

REVENDICATIONS

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

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

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

10 $\diamond$ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un
15 ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

$\diamond$ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

$\diamond$ une benzamidine ou

20 $\diamond$ une pyridine

- le cycle aromatique représente

25 $\diamond$ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un
ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne
courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou
d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

30 $\diamond$ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

167

- 5 ◊ une benzamidine ou
- ◊ une pyridine ou
- ◊ un noyau phényle éventuellement substitué
par un groupement halogène ; alkoxy en C1-
10 C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement
substitué par un ou plusieurs groupes
alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en
C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4,
15 dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe
alkyle et dont les parties alkyles peuvent
ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ;
alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino
20 en C2-C4 ;
- ◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou
15 tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome
par cycle à la condition qu'au moins un
hétéroatome soit présent dans au moins un
cycle éventuellement substitué par un ou
20 plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par
des groupes alkylène en C1-C4 ou
alkénylène en C2-C4
- R3 et R'3, identiques ou différents,
représentent indépendamment l'un de l'autre
l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- 25 • le répartiteur représente :
- un groupe triazine éventuellement
substitué par un cycle aromatique tel que
défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2)
dans lequel X représente un atome d'azote
30 N pour former NR1R2, un radical alkyle
linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former
alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

168

OR1 ou un atome de soufre S pour former
SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents
sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;
5 un radical alkyle en C1-C8 éventuellement
substitué par un ou plusieurs radicaux
identiques ou différents; un cycle
aromatique tel que défini ci-dessus
éventuellement substitué ; un radical
10 quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle
lui-même éventuellement substitué par un
radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle
en C1-C4 ; un radical pipérazinyle ou
homopipérazinyle lui-même éventuellement
15 substitué par un radical alkyle,
cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical
morpholinyle ; un radical pyridyle,
pipéridinyle ou un radical pipéridyle
éventuellement substitués par un ou
20 plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle
avec alkyle C1-C4 ; un radical
indazolyle ; un radical naphtyle ; un
radical benzotriazole ; un radical
benzoimidazolyle ; un radical pyrimidinyle
25 éventuellement substitué par un ou
plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un
radical acénaphène ; un radical amino
lui-même éventuellement substitué par un
deux radicaux identiques ou différents
30 choisis parmi alkyle, phénylalkyle,
alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle,

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

169

différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

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

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

ou un de ses sels,

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

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

3 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement
25 substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi les radicaux suivants : le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle,
30 hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, alkylphénylalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphthyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4;

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

170

thioalcoxy ; trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; imidazolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyl avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

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

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

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxyalkylamino, dialcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylammonium, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

171

5 en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, imidazolyle, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle, pipérazinyle et homopipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou
10 phényle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un
15 radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même
20 éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
25 alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec
30 alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène, étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2
35 différents ne représentent pas l'un

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

172

hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

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

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

ou un de ses sels,

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

173

6 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle, et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 5 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi les radicaux suivants : un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy, imidazolylalkylaminoalkyle, imidazolylhydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinylalkyle, imidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyl, furfurycarbonyl, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydroisoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

174

pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thio morpholinyle; un radical imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

7 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR₃ - répartiteur - NR'₃ - cycle aromatique

dans laquelle le cycle aromatique azoté, le cycle aromatique et R₃ et R'₃ ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes,

et le répartiteur représente :

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

avec R₁ et R₂ identiques ou différents ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications précédentes,

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

ou un de ses sels,

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

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

175

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

10 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, un radical acyle, un radical imidazolyle, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle ; un
15 cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4
20

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

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pipéridyle,
30 pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

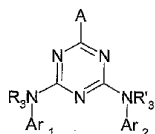
176

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

ou un de ses sels,

5 ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéro-isomères

9 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



10 dans laquelle :

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

15

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

20

25

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

177

5 cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle, pipéridinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical benzimidazolyle ; un radical pyrimidinyle
10 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène ; un radical amino lui-même éventuellement substitué par un deux radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, phénylalkyle,
15 alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle, étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2
20 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

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

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

178

que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

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

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

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent

* quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :

• un motif quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

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

• une benzamidine ou

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

* quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

• Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

179

- Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente

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

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

10 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

180

phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ;
les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ;
trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, salifié,
estérifié ou amidifié ; imidazolyle ; pyrrolidinyle
5 éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ;
pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s)
par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ;
morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
10 choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou
le radical amino éventuellement substitué comme défini
ci-dessus.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1
à 10 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X
15 représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome
d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les
valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des
revendications 1 à 10 soit R1 et R2 forment ensemble avec
l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical
20 pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle,
pipéridyle, pyridinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle,
imidazolinyle, diazépine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine ou
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
25 tels que définis à l'une quelconque des revendications 1
à 10.

12 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce
que A représente un cycle aromatique tel que défini
ci-dessus ou un radical XR1(R2) dans lequel X représente
30 un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle
linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un
atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S
pour former SR1,

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

181

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkyl-
 5 amino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4,
 10 thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, imidazolyle, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en
 15 C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un
 20 radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical
 25 pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou
 30 plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphène,

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

différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel
 5 ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement
 10 substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-tétra-hydroquinoléinyle et 1,2,3,4-tétra-hydroisoquinoléinyle ; diazépine
 15 éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle ou pipéridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle,
 20 pyrrolylalkyle, pipéridinyle, pipéridyle, hydroxy et cycloalkyl-alkyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle,

25 13 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de
 30 R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux

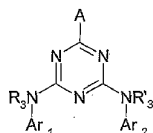
WO 02/076975

PCT/FR02/01005

183

choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy en C1-C6, imidazolylaminoalkyle, imidazolyl-alkylaminoalkyle, imidazolylhydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinylalkyle, imidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyl, furfurylcarbonyl, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydroisoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thio morpholinyle ; un radical imidazolynyle éventuellement substitué par alkyle.

14 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



30 dans laquelle :

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

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

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

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

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

- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar1 et Ar2 identiques ou différents représentent
 - * quand Ar1 et Ar2 sont identiques :
 - un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
 - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
 - une benzamidine ou
 - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
 - * quand Ar1 et Ar2 sont différents
 - Ar1 et Ar2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar1 et Ar2 ou
 - Ar1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar2 représente
 - * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

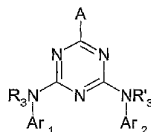
186

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

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

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

20 15 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

187

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl) (alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4
- étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué
- ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,
- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou
 - un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

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

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent

5 * quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :

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

20 * quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

- Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou
- Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

189

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

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

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

16 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 15 caractérisés en ce que

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

25 • NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical imidazolyle, pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que 30 défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un

radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

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

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

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

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

17 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9
20 à 15 caractérisés en ce que lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle,
25 pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle éventuellement substitués par alkyle ou pipéridyle.

18 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 caractérisés en ce que Ar₁ et Ar₂ représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl-, isoquinolyl-,
30 quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

191

méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle;
ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs
atomes d'halogène.

19 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9
5 à 18 caractérisés en ce que le groupe A représente :

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

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

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

30 20 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1
à 19 caractérisés en ce quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques,
Ar₁ et Ar₂ représentent un groupe choisi parmi les groupes
4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl,-

isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle.

- 5 21 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisés en ce quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

Ar₁ représente :

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

Ar₂ représente

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

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

193

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

22 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

23 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un ou plusieurs radicaux tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 à 21 soit un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pipéridinyle ou pyrrolidinyle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs radicaux tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 à 21

24 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical O(ou S)-cycle aromatique ou un radical O(ou S)-alkyle avec alkyle éventuellement substitué.

25 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, O-pyrimidinyle ou O-alkyle

substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino ou bien un radical S-phényle, S-pyridyle, S-pyrimidyle ou S quinoleinyl.

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

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)
- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

195

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)
 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).
- 5 27 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)
- 10 - le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2).
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 115)
- 20 115)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 128)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine (exemple 134)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-dipropylamino-ethyl)pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 137)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

196

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-([1-2-(2-hydroxy-éthyl)oxy-éthyl]pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 141)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2(S)-(pyrrolidin-1-yl)méthyl-pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 149)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 139)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
- 25 28 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

WO 02/076975

PCT/FR02/01005

197

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
 - 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 139)
 - 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 199)
 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-1-yl)butyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 200)
 - 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(imidazol-1-yl)méthyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 202)
- 29 - Compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit selon la revendication 1 ou 2.

30 - Compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit selon les revendications 26, 27 ou 28.

5 31 - Composés de la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

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

10 33 - Utilisation des composés de la revendication 32 comme produit pharmaceutique à usage humain.

34 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et d'un autre composé anticancéreux.

15 35 - Associations selon la revendication 34 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les
20 analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dextrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents
25 antivasculaires.

36 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et de radiations.

30 37 - Associations selon l'une quelconque des revendications 34 à 36 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 02/01005	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D453/02 A61K31/53 //(C07D401/14,251:00,215:00,215:00),(C07D401/14,251:00,215:00,215:00,215:00),(C07D401/12,251:00,215:00)	
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 7 C07D A61K A61P	
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) WPI Data, EP0-Internal, PAJ, BIOSIS	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
	Relevant to claim No.
A	WO 93 20056 A (JARMAN MICHAEL ; COLEY HELEN MARY (GB)) 14 October 1993 (1993-10-14) abstract; claims
A	ALFRED KREUTZBERGER ET AL: "Synthese und spektroskopische Untersuchungen von Dianilinothiazinen" CHEMIKER ZEITUNG, HUTHIG VERLAG GMBH. HEIDELBERG, DE, vol. 114, no. 6, 1990, pages 208-210, XP002143260 the whole document
A	WO 00 78738 A (PARKER HUGHES INST) 28 December 2000 (2000-12-28) abstract; claims
	-/-
☒ 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 claims 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 combinations being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2002	26/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 940-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 940-9016	Authorized officer Freilon, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. PCT/FR 02/01005

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 June 1999 (1999-06-30) & JP 11 060573 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 2 March 1999 (1999-03-02) abstract	1-37
A,P	WO 01 40218 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 June 2001 (2001-06-07) the whole document	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 02/01005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9320056 A	14-10-1993	AT 168105 T	15-07-1998
		AU 676677 B2	20-03-1997
		AU 3894293 A	08-11-1993
		DE 69319590 D1	13-08-1998
		DE 69319590 T2	12-11-1998
		DK 632805 T3	19-04-1999
		EP 0632805 A1	11-01-1995
		ES 2118945 T3	01-10-1998
		WO 9320056 A1	14-10-1993
		JP 7505380 T	15-06-1995
		US 5534625 A	09-07-1996
		US 5854244 A	29-12-1998
WO 0078738 A	28-12-2000	US 6262053 B1	17-07-2001
		AU 3714500 A	09-01-2001
		EP 1189892 A1	27-03-2002
		WO 0078738 A1	28-12-2000
JP 11060573 A	02-03-1999	NONE	
WO 0140218 A	07-06-2001	FR 2801588 A1	01-06-2001
		AU 2179001 A	12-06-2001
		WO 0140218 A1	07-06-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dwt → Internationale No PCT/FR 02/01005	
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D453/02 A61K31/53 //C07D401/14,251:00,215:00,215:00),(C07D401/14,251:00,215:00,215:00,215:00),(C07D401/12,251:00,215:00) 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 7 C07D A61K A61P 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 réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS	
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A WO 93 20056 A (JARMAN MICHAEL ; COLEY HELEN MARY (GB)) 14 octobre 1993 (1993-10-14) abrégé; revendications A ALFRED KREUTZBERGER ET AL: "Synthese und spektroskopische Untersuchungen von Dianilino-triazinen" CHEMIKER ZEITUNG, HUTHIG VERLAG GMBH. HEIDELBERG, DE, vol. 114, no. 6, 1990, pages 208-210, XP002143260 le document en entier A WO 00 78738 A (PARKER HUGHES INST) 28 décembre 2000 (2000-12-28) abrégé; revendications --- -/--	1-37 1-37 1-37
☒ 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 *C* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jouer un rôle 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 *I* 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 ** document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré séparément *** document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est résolu à la fois ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *X* document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 18 juillet 2002	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 26/07/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 346-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 346-3015	Fonctionnaire autorisé Frelon, D

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième édition) (juillet 1999)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Deq e Internationale No PCT/FR 02/01005
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 juin 1999 (1999-06-30) & JP 11 060573 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 2 mars 1999 (1999-03-02) abrégé	1-37
A, P	WO 01 40218 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 juin 2001 (2001-06-07) le document en entier	1-37

1

Formule PCT/SA210 (suite de la demande initiale) (juillet 1999)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE	demande internationale n° PCT/FR 02/01005
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°^{es} 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°^{es} 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°^{es} 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 prétaient 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°^{es}. 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°^{es}.	
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.	

Demande internationale No. PCT/FR 02 01005

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICATIFS SUR PCT/ISA/210

Suite du cadre I.2

-1- Les revendications 1-25, 29-37 présentes ont trait à une très grande variété de composés. En fait, les revendications contiennent tant d'options, de variables, de permutations possibles qui, de plus ne sont pas toujours spécifiées, que le manque de clarté et de concision au sens de l'Article 6 PCT qui s'en suit, est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible.

Le domaine que les revendications désignées ci-dessus tentent de circonscrire doit être aussi précis que le permet l'invention, en particulier par des formules chimiques clairement interprétables. Les revendications qui tenteraient de définir l'invention par le seul résultat recherché (activité biologique) ne peuvent être autorisées dans un cas comme la présente demande (cf. Directives C-III, 4.7).

-2- Les revendications désignées ci-dessus ne donnent pas une "formule chimique" susceptible de définir précisément l'objet de l'invention. Si par ailleurs les termes associés "cycle aromatique azoté/répartiteur/cycle aromatique" peuvent paraître bien définis per se, aucune indication quant aux points de rattachement et à leurs substitutions n'est claire. Quand un noyau hétérocyclique est mentionné, la taille de ce noyau n'est pas précisée. Les positions des atomes d'azote des cycles triazines ou diazines ne sont pas précisées. Des expressions comme "éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb)" suppose d'autres substitution non définies sur les (iso)quinoléines ou "possédant un azote sous forme quaternaire" sans que le groupe qui quaternise l'azote ne soit précisé (on note par ailleurs que les sels des composés sont aussi globalement revendiqués).

On note de plus des confusions que la description ne permet pas d'éclaircir concernant, par exemple, la définition du terme "hétérocycle" qui semble en partie redondante puisque la quinoléine donnée en première place pour "cycle aromatique" y est incluse (voir par exemple, description, page 14, lignes 19-26; page 19, lignes 1-8).

On note aussi que la revendication 9 et celles qui en dépendent ne peuvent dépendre de la revendication 1 à laquelle elles se réfèrent puisque le reste pyridine (cf. définition des restes Ar1 et Ar2) doit pouvoir être fusionné, ce qui ne se retrouve pas dans la première revendication.

-3- Une caractéristique donnée prioritairement dans la revendication 1 et les revendications qui en dépendent se lit: "fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN", ce qui peut paraître une façon de définir d'abord l'invention par le but qu'elle est sensée atteindre. La même remarque peut s'appliquer aux revendications 31 et 32 (revendications "desiderata"). Ce qui anticiperait sur des formes non encore décrites que l'invention ne peut recouvrir en tant que telle. Or, comme les revendications 9 et dépendantes le montrent, l'invention peut parfaitement être définie, sans en limiter indûment la portée, par des formules chimiques usuelles à l'homme du métier.

Demande internationale No. PCT/FR 02 01005

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUS SUR PCT/ISA/ 210

-4- Par conséquent, la recherche a été effectuée pour l'objet revendiqué qui apparaît clair et concis, c'est-à-dire tel qu'il est illustré par les exemples.

On remarque que la description mentionne le tableau 1 à la page 75 sans qu'il soit possible de savoir avec certitude à quelle figure les dites "structures chimiques" sont associées. L'hypothèse la plus vraisemblable pour assurer la poursuite de la recherche a été de se référer à la figure (1) telle que reproduite aux pages 33 et 43 (cf. revendications 9 et 15) car c'est la seule structure chimique figurée dans la demande.

On retrouve en particulier les constantes caractéristiques suivantes: "répartiteur" = 1,3,5-triazine; R3 et R'3 = H; Ar1 = quinoléin-6-yl et Ar2 = quinoléin-6-yl ou phenyl.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dén. Internationale No
PCT/FR 02/01005

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9320056	A	14-10-1993	AT 168105 T AU 676677 B2 AU 3894293 A DE 69319590 D1 DE 69319590 T2 DK 632805 T3 EP 0632805 A1 ES 2118945 T3 WO 9320056 A1 JP 7505380 T US 5534625 A US 5854244 A	15-07-1998 20-03-1997 08-11-1993 13-08-1998 12-11-1998 19-04-1999 11-01-1995 01-10-1998 14-10-1993 15-06-1995 09-07-1996 29-12-1998
WO 0078738	A	28-12-2000	US 6262053 B1 AU 3714500 A EP 1189892 A1 WO 0078738 A1	17-07-2001 09-01-2001 27-03-2002 28-12-2000
JP 11060573	A	02-03-1999	AUCUN	
WO 0140218	A	07-06-2001	FR 2801588 A1 AU 2179001 A WO 0140218 A1	01-06-2001 12-06-2001 07-06-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 453/02	C 0 7 D 453/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 パトリク・マイエ
フランス国エフー 9 4 1 2 0 フォントネスーブワ. リューダレイラック 8 7
- (72)発明者 アブデラジーズ・ラウィー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7. ブリッジウォーター. サンセットリッジロード 8 7 6
- (72)発明者 ジャン・フランソワ・リウー
フランス国エフー 5 1 1 0 0 ランス. リューシャボー 2
- (72)発明者 ジール・デュールフランジェ
フランス国エフー 9 1 9 4 0 レズユリ. レジダーンズレミレベルテュイ. パティマン B 3
- (72)発明者 ジャン・ルイ・メルニ
フランス国エフー 9 4 8 0 0 ヴィレジュウィ. リューデレスクリューズ 2 5
- (72)発明者 フランソワ・アミ
フランス国エフー 6 8 1 1 0 イルザク. リューホーフエ 4 2
- (72)発明者 トマス・コールフィールド
フランス国エフー 7 5 0 1 6 パリ. リューラフェ 7

F ターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB09 CC43 CC73 CC75 DD03 DD04 DD10 DD12
DD14 DD43 EE01
4C064 AA06 CC01 DD01 EE07 FF01 GG11 GG19 HH05
4C084 AA02 AA03 AA07 AA19 BA05 BA44 MA02 MA17 MA22 MA23
MA24 MA35 MA37 MA43 MA52 NA14 ZB262 ZC202
4C086 AA01 AA02 AA03 BC64 BC73 CB17 GA02 GA07 GA08 GA12
MA01 MA02 MA04 MA17 MA22 MA23 MA24 MA35 MA37 MA43
NA14 ZB26 ZC20