



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **AVENTIS PHARMA S.A.** ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Francia

Departamento o Estado

Dirección

20 avenue Raymond Aron ✓

Ciudad

92160 ANTONY

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO ✓

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 ✓

Ciudad

Bogotá. Colombia.

Teléfono 3-47-36-11

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Patrick MAILLIET ✓ 2- Jean-François RIOU ✓
3- Jean-Louis MERGNY ✓ 4- Abdelazize LAOU ✓
5- François LAVELLE ✓ 6- Odile PETITGENET ✓

Identificación

1- 87 rue Dalayrac, 94120 Fontenay Sous Bois, Francia

Dirección

2- 8 avenue du Général Leclerc, 75014 París, Francia

3- 25 rue Delescluze, 94800 Villejuif, Francia ✓

4- 80 rue de Coulmiers, 94130 Nogent Sur Marne, Francia

5- 190 avenue Daumesnil, 75012, París, Francia

Ciudad

6- 31 rue du Moulin Vert, 75014 París, Francia

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

**DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO
AGENTE ANTITELOMERASA**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

FR.

FR.

Convención de París

(32) Fecha

29 de Noviembre de 1999 ✓

11 de Agosto de 2000 ✓

(31) No. Solicitud

99 15031

00 10561

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 12457-801-001-7

MRE/mrh-ID 1

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/135 / 31/395

20 NOV. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con la terapia del cáncer y se refiere a nuevos agentes anticancerosos que poseen un mecanismo de acción muy especial. Esta invención también se refiere a nuevos compuestos químicos así como a su aplicación terapéutica para el hombre.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>pr u/r de \$608.000 =</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copla de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| <i>Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior</i> | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC.

438.019 de Usacué

T.P.No.

31.929

ADN

DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA

La presente invención se relaciona con la terapia del cáncer y se refiere a nuevos agentes anticancerosos con un mecanismo de acción muy especial. También se refiere a nuevos compuestos químicos así como su aplicación terapéutica para el hombre.

La presente invención se refiere a la utilización de nuevos compuestos químicos no nucleotídicos que interactúan con estructuras específicas del ácido desoxiribonucleico (ADN). Estos nuevos compuestos están constituidos por un agente repartidor unido a dos grupos aminoaromáticos. Estos nuevos compuestos son útiles en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer y actúan especialmente como agentes inhibidores de la telomerasa. Son especialmente útiles para estabilizar el ADN en estructura G-cuádruplex (tétradas de guaninas). La aplicación terapéutica de la inhibición de la telomerasa vía la estabilización de estas G-cuádruplex permite detener la mitosis celular y provocar la muerte de las células de división rápida tales y como las células cancerosas y eventualmente la inducción de la senescencia de las células cancerosas.

Los compuestos de la siguiente invención presentan la ventaja desde el punto de vista terapéutico de detener la telomerasa. Desde el punto de vista biológico, la telomerasa permite la adición de secuencias de ADN repetidas del tipo T T A G G G, llamadas secuencias teloméricas, en la punta del telómero, durante la división celular. Por medio de dicha acción, la telomerasa vuelve la célula inmortal. En efecto, en ausencia de dicha actividad enzimática, la célula pierde en cada división de 100 a 150 bases, lo cual la vuelve rápidamente senescente. Durante la aparición de células cancerosas de división rápida, se observó que dichas células tenían telómeros mantenidos a una longitud estable durante la división celular. En dichas células cancerosas, se observó que la telomerasa era fuertemente activada y permitía la

adición de motivos repetidos de secuencias teloméricas al extremo del telómero y permitía de esta manera la conservación de la longitud del telómero en las células cancerosas. Se observó hace algún tiempo que más del 85% de las células cancerosas presentaban pruebas positivas frente a la presencia de telomerasa mientras que las células somáticas no presentan dicha característica.

Por consiguiente la telomerasa se ha vuelto un objetivo muy buscado para tratar las células cancerosas. El primer intento evidente para detener la telomerasa fue la utilización de estructuras nucleotídicas (Chen y Al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93(7), 26(35)-26(39)). Entre los compuestos no nucleotídicos utilizados en el arte anterior se puede nombrar los diáminoantraquinones (Sun y al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) o las dietiloxadibocianinas (Wheelhouse R. T y al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

La patente WO 99/40087 describe la utilización de compuestos que interactúan con las estructuras G-cuádruplex los cuales son compuestos perilenos y carbocianinas que contienen al menos 7 ciclos de los cuales 2 heterociclos.

Se ha podido observar de manera totalmente sorprendente que estructuras simples permitían obtener un resultado al menos equivalente con estructuras mucho menos complejas desde el punto de vista químico. Los compuestos de la presente invención que responden al objetivo buscado es decir que fijan la estructura G-cuádruplex y por consiguiente presentan una actividad inhibidora de las telomerasas responden a la siguiente fórmula general:

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

En la cual

- El ciclo aromático nitrogenado representa:

- ◊ Una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra) (Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta en C1-C4 y/o.
- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- ◊ Una benzamidina o
- ◊ Una piridina

- El ciclo aromático representa:

- ◊ Una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo N(Ra) (Rb) en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta en C1-C4 y/o.
- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- ◊ Una benzamidina o
- ◊ Una piridina o

- ◊ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo alógeno, alcoxi en C1–C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo por C1–C4, guanilo, alquiltio en C1–C4, amino, alquilamino en C1–C4, dialquilamino en C1–C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino o alquenilenamino o
- ◊ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1–C4 o por grupos alquileo o alquenileo
- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4
- El repartidor representa:
 - ◊ Un grupo triazina eventualmente sustituido por un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical tio, oxi o amino ellos mismos eventualmente sustituidos por una o varias cadenas alquilo de cadena corta con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno o
 - ◊ Un grupo carbonilo o
 - ◊ Un grupo C(=NH)-NH-C(=NH) o

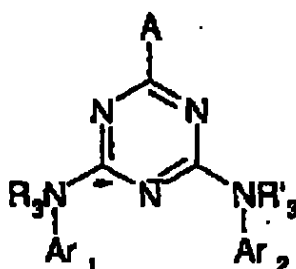
◊ Un grupo alquiledillo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono o

◊ Un grupo diazina eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triazina

o una de sus sales.

Se entiende, en el sentido de la fórmula anterior, por ciclo aromático nitrogenado un heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno o un grupo aromático que no tiene ningún heteroátomo en el ciclo pero que contiene al menos un átomo de nitrógeno en una cadena hidrocarbonada unida al ciclo como por ejemplo una cadena guanidino o guanilo.

Entre el conjunto de los compuestos anteriormente incluidos, se prefiere utilizar aquellos que tienen como repartidor un grupo triazina o diazina. Entre los grupos diazinas, se prefiere utilizar las pirimidinas. Entre las triazinas, se prefiere los compuestos que tienen la fórmula (I) a continuación:



En la cual:

- A representa

- Un grupo amino de fórmula NR_1R_2 en el cual R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un grupo alquilo

alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono
o

- Un grupo OR1 o SR1 en el cual R1 tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

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

- Ar₁ y Ar₂ idénticos o diferentes representan

1. Cuando Ar₁ y Ar₂ son idénticos:

- -

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

- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina o
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo aro o heteroarilo eventualmente sustituida por un grupo alquilo en C1-C4.

2. Cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

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

al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos o alquenilenos

o una de sus sales.

Por supuesto, los motivos quinoleínas se pueden sustituir por cualquier otro grupo que no interviene en la aplicación deseada, así como grupos acridinas o isoquinoleínas o quinazolininas o quinoxalinas o ftalazinas o benzotiazinas o benzoxazinas o fenoxazinas o fenotiazinas se incluyen en la definición de los grupos quinoleínas.

Entre los compuestos de fórmula (I) anteriormente mencionados, se prefiere aquellos que contienen dos heterociclos elegidos entre los grupos 4-aminoquinolillo, 4-aminoquinolinio o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

En cuanto a los grupos R1 y R2, ellos representan preferiblemente el radical metiltilio, amino, alquilamino o dialquilamino radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono.

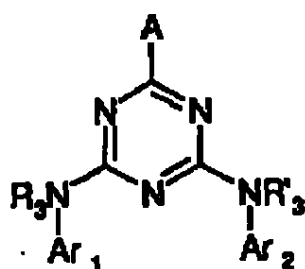
Se puede citar a título de compuestos representativos de la fórmula (I) los siguientes compuestos:

- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina

- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-dimetilamino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de dicloruro de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-metilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El clorhidrato del dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-metil-2'-acridinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El triclorhidrato de 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazina,
- El dicloruro de 2-metil-4,6-bis-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

- El hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El diclorhidrato de N,N'-(4-amino-6-quinaldinil)urea
- El dioduro de N¹,N⁵- bis(7-cloro-1-metil-4-quinoleinio)pentano-1,5-diamina
- El triclorhidrato pentahidrato de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]pirimidina
- El triclorhidrato dihidrato de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinil)biguanida
- El 6-[4-(4-amino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-quinolin-6-ol
- La N6-[4-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-il]-2-metil-quinolin-4,6-diamina
- La N6-[4-(4-amino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilo]-2-metil-quinolin-4,6-diamina
- La N6-[4-(4-metoxi-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilo]-4-metoxi-2-metil-quinolin-6-amina

Otro objeto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como productos químicos nuevos. Por consiguiente se refiere a los nuevos productos que responden a la siguiente fórmula (1):



En la cual:

- A representa

- Un grupo amino de fórmula NR_1R_2 en el cual R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
- Un grupo OR_1 o SR_1 en el cual R_1 representa el hidrógeno o tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

- R_3 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

1. Cuando Ar_1 y Ar_2 son idénticos:

- Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo $N(Ra)(Rb)$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o
- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituida por un grupo alquilo en C1-C4.

2. Cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

- Ar_1 y Ar_2 representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar_1 y Ar_2 o
- Ar_1 representa una de las posibilidades anteriores y Ar_2 representa
 - ❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, alcoxi en C1-C4,

ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino o alquenilenamino

- ❖ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos o alquenilenos

o una de sus sales excluyendo el diclorhidrato de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina y de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazina.

En efecto, se describe el primero de estos dos compuestos en la publicación Indian Journal of Animal Sciences 43(4), páginas 226-29 como agente antitripanosoma para el animal y en ningún caso como agente antitelomerasa y el segundo también se describe como agente antitripanosoma en J. Chem. Soc. 1960, 4525.

Los compuestos de fórmula (I), en referencia son aquellos para los cuales Ar_1 y Ar_2 representan un grupo elegido entre los siguientes motivos: 4-amino o 4-metilamino o 4-dimetilamino-quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

Los compuestos de fórmula general (I) que se prefieren son aquellos para los cuales A representa un grupo amino o dimetilamino o preferiblemente metiltio.

Se prefiere muy especialmente los compuestos de fórmula (I) para los cuales cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

1. Ar_1 representa:

- Un motivo quinoleína sustituido por al menos un grupo $N(Ra)(Rb)$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi de cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o
- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina o
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo

2. Ar_2 representa: - -

- ❖ Un núcleo tal y como definido anteriormente pero diferente o
- ❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, metoxi, ciano, carbonilamino, guanilo, metiltio, amino, metilamino,

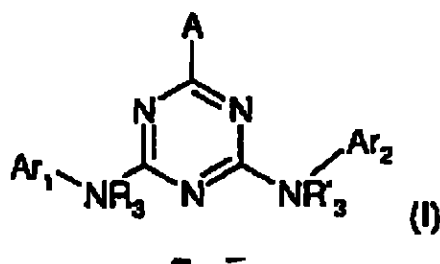
dimetilamino, morfolino, alquilenamino o alquenilenoamino

♦ Un núcleo quinolino, bezimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileo o alquenileo

o una de sus sales excluyendo el diclorhidrato de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinilo)amino]-triazina y de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazina.

Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de la fórmula (I) como producto farmacéutico de uso humano.

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

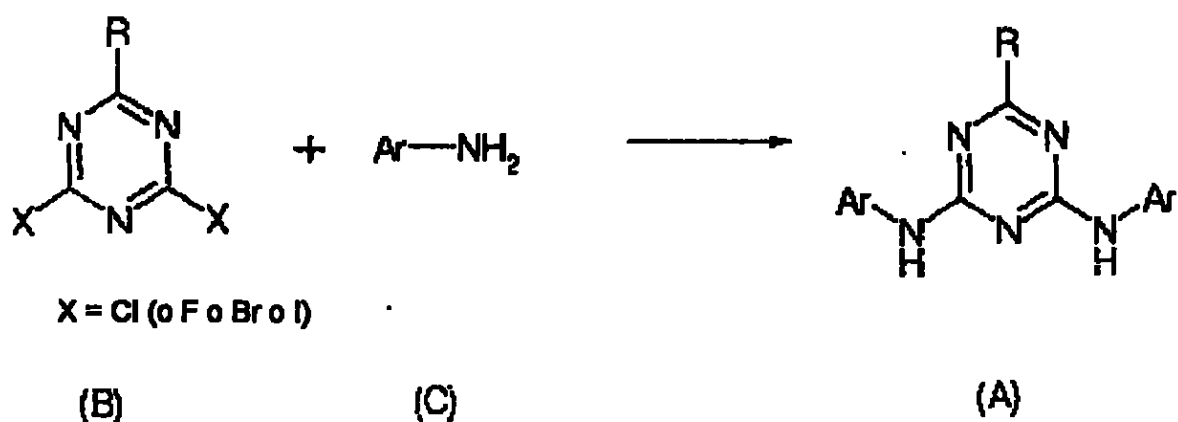


se describen a continuación.

Método general 1

Según un primer procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) en los cuales Ar_1 y Ar_2 son idénticos y definidos como anteriormente y R representa un átomo de halógeno tal y como el cloro o el flúor, una función amino, alquilamino o dialquilamino cuyas partes alquilo alineadas o ramificadas contienen de 1

a 4 átomos de carbono, alquilo o alquiltio cuyas partes alquilo alineadas o ramificadas contienen de 1 a 4 átomos de carbono se pueden obtener mediante aminación de una dihalógenotriazina, muy generalmente una dicloro-s-triazina con fórmula general (B) en la cual A se define como anteriormente por una amina aromática o heteroaromática de fórmula general (C) en la cual Ar se define como anteriormente operando según el esquema 1:



Esquema 1

Cuando A representa un átomo de halógeno, es preciso hacer reaccionar la 2,4,6-trihalógeno-s-triazina correspondiente de fórmula general (B) con la amina aromática o heteroaromática ArNH_2 de fórmula general (C).

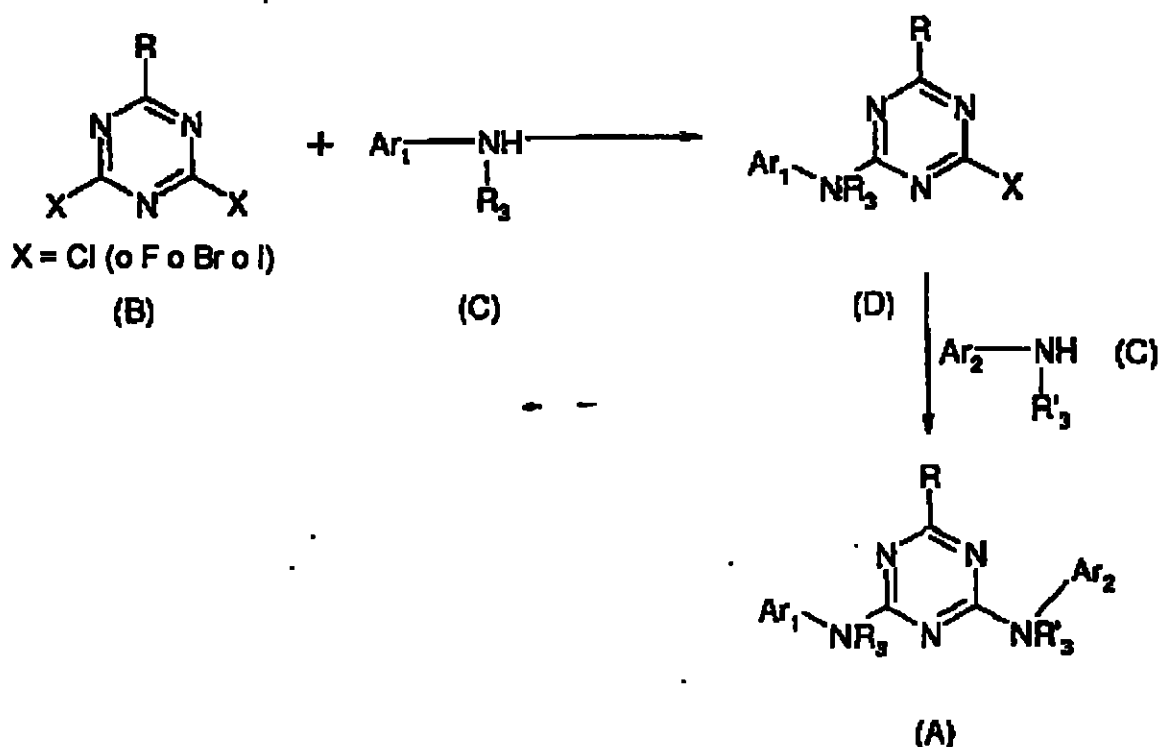
Generalmente, se opera condensando 1 mol de dihalógeno-s-triazina o trihalógeno-s-triazina con 2 moles de amina aromática o heteroaromática. La reacción se desarrolla en medio inerte en las condiciones de la reacción. Entre los disolventes inertes se puede citar la acetona eventualmente acuosa o un alcohol eventualmente acuoso como el etanol, o un disolvente halogenado tal como el diclorometano, o un éter tal y como el óxido de dietilo o el dioxano, o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF el DMSO o la NMP. Se opera preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20° C y el reflujo, especialmente en presencia de una base orgánica tal y como la trietilamina, o mineral tal y como la sosa o el carbonato de sodio o de potasio. También

es posible no utilizar una base durante la reacción de aminación y aislar un clorhidrato del producto de fórmula general (A), cuya base puede ser luego liberada.

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

Las aminas aromáticas o heteroaromáticas con fórmula general (C), son bien sea conocidas o se pueden preparar fácilmente por medio de los métodos conocidos de síntesis de aminas aromáticas o heteroaromáticas.

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



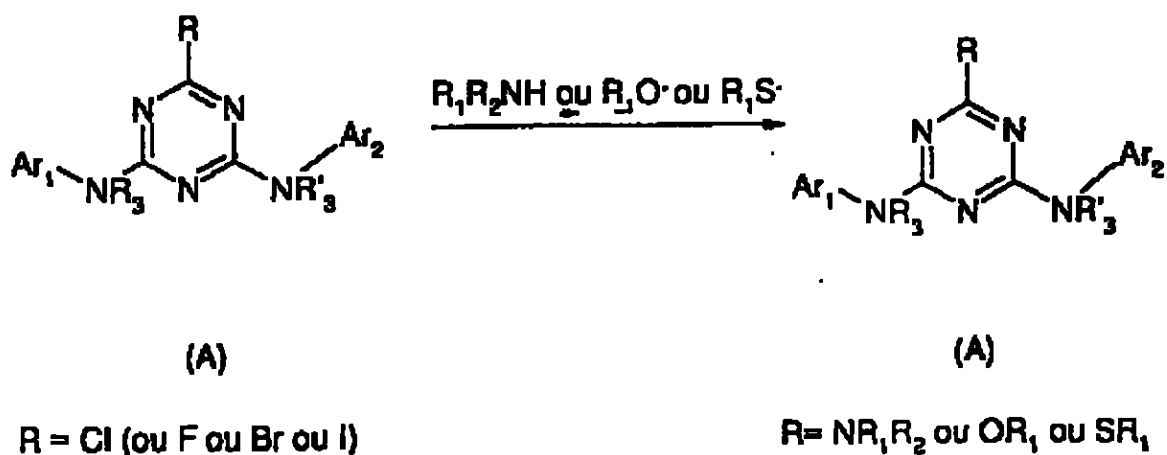
Esquema 2

Generalmente se opera con 1 mol de dihalógeno-s-triazina, o trihalógeno-s-triazina y 1 mol de amina Ar_1 . Preferiblemente, se opera en un disolvente inerte como acetona eventualmente acuosa o un alcohol eventualmente acuoso como el etanol o un disolvente halogenado como el diclorometano, o un éter como el óxido de dietilo o el dioxano, o un disolvente aprótico polar como el DMF el DMSO o la NMP. Según una mejor forma de desarrollar la invención, se opera a una temperatura comprendida entre 20° C y 50° C. Luego, se agrega 1 mol de amina Ar_2 al producto de fórmula general (D), el cual se puede eventualmente aislar. Se opera especialmente a una temperatura comprendida entre 50° C y el reflujo.

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

Método general 2

Según un segundo método los productos de fórmula general (A) en los cuales Ar se define como anteriormente y R representa un grupo NR_1R_2 o OR_1 o SR_1 también se pueden preparar por desplazamiento nucleófilo de un átomo de halógeno, generalmente un átomo de cloro, de un producto de fórmula general (A) en el cual R representa un átomo de halógeno según el esquema 3:

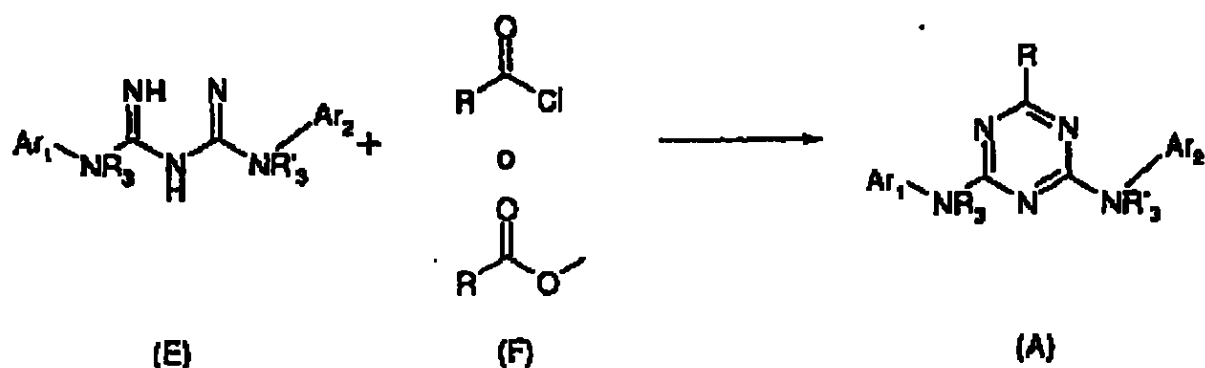


Esquema 3

Generalmente, se opera condensando 1 mol de producto con fórmula general (A) en el cual R representa un átomo de halógeno preferiblemente un átomo de cloro con una mol de amina R_1R_2H o de alcoholato R_1O o de tioalcoholato R_1S . La reacción se desarrolla en medio inerte en las condiciones de la reacción. Entre los disolventes inertes se puede citar la acetona eventualmente acuosa o un alcohol eventualmente acuoso como el etanol, o un disolvente halogenado tal como el diclorometano, o un éter tal y como el óxido de dietilo o el dioxano, o un disolvente aprótico polar tal y como el DMF el DMSO o la NMP. Cuando el grupo entrante representa un grupo R_1R_2NH , se opera preferiblemente a una temperatura comprendida entre $20^\circ C$ y el reflujo, especialmente en presencia de una base orgánica tal y como la trietilamina, o mineral tal y como la sosa o el carbonato de sodio o de potasio. También es posible no utilizar una base durante la reacción de aminación y aislar un clorhidrato del producto con fórmula general (A), cuya base puede ser luego liberada. Cuando el grupo entrante representa un grupo R_1O o R_1S se opera preferiblemente con un alcoholato o un trialcoholato alcalino o alcalinoterroso como una sal de sodio o de potasio de litio o de amonio o de cesio o de bario, en un disolvente aprótico polar como el DMF o el DMSO o la NMP, a una temperatura comprendida entre $50^\circ C$ y el reflujo.

Método general 3:

Según un tercer procedimiento de preparación, los compuestos para los cuales R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, también se pueden preparar por condensación de una bisguanida con fórmula general (E), en la cual Ar_1 y Ar_2 son idénticos o diferentes, con un derivado de ácido, preferiblemente un cloruro de ácido o un éster de metilo con fórmula general (F) según el esquema 4:



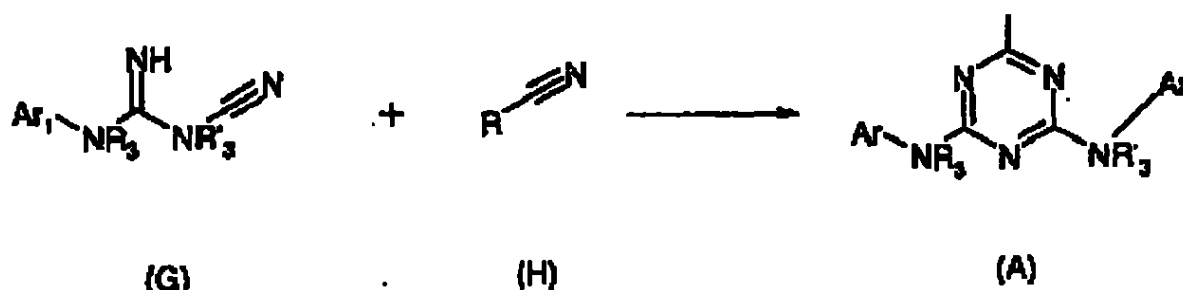
Esquema 4

La condensación entre bisguanida con fórmula general (E) y el derivado del ácido con fórmula general (F) se efectúa generalmente en un alcohol como el metanol o el etanol. Preferiblemente, se opera a una temperatura comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo.

Las bisguanidas con fórmula general (E) simétricas o disimétricas se pueden obtener operando en las condiciones descritas en la literatura y especialmente según la patente J.P.94-4993.

Método general 4:

Los productos con fórmula general (A) en los cuales Ar_1 y Ar_2 son idénticos, definidos como anteriormente y representados por Ar , y donde R representa un grupo alquilo, alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, también se pueden preparar por condensación de una cianoguanidina con fórmula general (G), en el cual Ar se define como anteriormente, con un nitrilo con fórmula general (H) según el esquema 4.



Esquema 5

La condensación de la cianoguanidina con fórmula general (G) con el nitrilo con fórmula general (H) se realiza especialmente operando al reflujo de un disolvente polar con punto de ebullición elevado como el 2-metoxi-etanol o el 1,2-dimetoxietano.

Las cianoguanidinas con fórmula general (G) se pueden preparar según las condiciones descritas en la literatura.

Se entiende que las s-triazinas con fórmula general se pueden obtener bajo formas de librerías, aplicando los métodos descritos en los esquemas 1, 2, 3, 4 ó 5 en química paralela y/o combinatoria en fase líquida o en fase sólida, sabiendo que cuando se trabaja en fase sólida cualquiera de los reactivos se fija previamente sobre un soporte sólido, elegido en función de la reacción química utilizada y que a dicha reacción química le sigue una operación de separación del producto de la reacción del soporte sólido.

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

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

La dosis administrada de los compuestos de la invención la ajustará el médico en función de la vía de administración del paciente y del estado de este último.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o mezclados con otros productos anticancerosos. Entre las posibles asociaciones se puede citar:

- Los agentes alquilantes y especialmente la ciclofosfamida, el melfalano, la ifosfamida, el clorambucilo, el busulfano, el tiotepa, la prednimustina, la carmustina, la lomustina, la semustina, la esteptozotocina, la decarbazina, la temozolomida, la procarbazona y la hexametilmelamina,
- Los derivados del platino como especialmente el cisplatino, el carboplatino o el oxaliplatino,
- Los agentes antibióticos como especialmente la bleomicina, la mitomicina, la dactinomycin,

- Los agentes antimicrotúbulos como especialmente la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, los taxoides (paclitaxel y docetaxel),
- Las antraciclinas como especialmente la doxorubicina, la donorubicina, la idarubicina, la epirubicina, la mitoxantrona, la losoxantrona,
- Las topoisomerasas de los grupos I y II tales y como la etoposida, la teniposida, la amsacrina, el irinotecano, el topotecano y el tomurex,
- Las fluoropirimidinas tales como el 5-flúorouracilo, la UFT, la floxuridina,
- Los análogos de citidina como la 5-azacitidina, la citarabina, la gemcitabina, la 6-mercaptopurina, la 6-tioguanina,
- Los análogos de adenosina tales como la pentoestatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina,
- El metotrexato y el ácido folínico,
- Las enzimas y compuestos varios tales y como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido transretinóico, la suramina, la dexrazoxana, la amifostina, el herceptino así como las hormonas estrogénicas, androgénicas.

También se puede asociar a los compuestos de la presente invención un tratamiento con radiaciones: Dichos tratamientos se pueden administrar en forma simultanea, separada, secuencial. El médico deberá ajustar el tratamiento de acuerdo con el paciente.

Se puede determinar la actividad de estabilización de los G-cuádruplex por un método que utiliza la formación de un complejo con la fluoresceína cuyo protocolo experimental se describe a continuación.

Oligonucleótidos

Todos los oligonucleótidos, modificados o no, han sido sintetizados por Eurogentec SA, SERAING, Bélgica. El oligonucleótido FAM + DABCYL lleva la referencia catálogo OL-0371-0802. Posee la secuencia: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG que corresponde a 3.5 repeticiones del motivo telomérico humano (parte rica en G). La fluoresceína está pegada al extremo 5', el DABCYL al extremo 3', por los brazos químicos descrito por Eurogentec. Se verifica la concentración de las muestras mediante espectrofotometría, gravando el espectro de absorbancia entre 220 y 700 nm y utilizando el coeficiente de extinción molar entregado por el suministrador.

Tampones

Todos los experimentos se realizaron en un tampón cacodilato de sodio 10 mM pH 7.6 que contiene 0.1 M de cloruro de litio (o de cloruro de sodio). La ausencia de contaminación fluorescente en el tampón ha sido previamente verificada. El oligonucleótido fluorescente se agrega a la concentración final de 0.2 μ M.

Estudio de fluorescencia

Todas las medidas de fluorescencia se efectuaron con un aparato Spex Fluorolog DM1B, utilizando un ancho de raya de excitación de 1.8 nm y un ancho de raya de emisión de 4.5 nm. Se colocan las muestras en una cubeta de cuarzo micro de 0.2 x 1

cm. Se controla la temperatura de la muestra por medio de un baño maría exterior. El oligonucleótido solo ha sido analizado a los 20, 30, 40, 50, 60, 70 y 80° C. Se gravan los espectros de emisión utilizando una longitud de onda de excitación de 470 nm. Se registra los espectros de excitación utilizando una longitud de onda de emisión bien sea de 515 nm o 588 nm. Se corrige los espectros de la respuesta del instrumento mediante curvas de referencia. Se observa una extinción importante (80 – 90%) de la fluorescencia de la fluoresceína a temperatura ambiental, al igual que un repliegue intramolecular del oligonucleótido a 20° C bajo la forma de un G-cuádruplex, lo cual induce una yuxtaposición de sus extremos 5' y 3', respectivamente unidos a la fluoresceína y al DABCYL. Esta yuxtaposición conlleva un fenómeno ya descrito de extinción de fluorescencia utilizado por los "Molecular Beacons".

T_m en fluorescencia

Previamente se prepara, se calienta brevemente a 90° C y se enfría lentamente a 20° C, luego se distribuye por alícuota de 600 µl en las cubas de fluorescencia una solución inicial de oligonucleótido con una concentración en cadena de 0.2 µM en un tampón 0.1 M LiCl 10 mM cacodilato pH 7.6. Luego se agrega y se mezcla 3µl de agua (para el control) o 3 µl del producto para probar (inicial con 200 µM, concentración final µM). Luego se deja incubar las muestras durante al menos 1 hora a 20° C antes de cada medición. La utilización de tiempos de incubación más largos (hasta 24 horas) no tiene ninguna influencia sobre el resultado obtenido.

Cada experiencia sólo permite medir una sola muestra. Primero se incuba esta muestra a una temperatura inicial de 20° C, se lleva a 80° C en 38 minutos, se deja 5 minutos a 80° C, luego se enfría a 20° C en 62 minutos. Durante este tiempo, se mide la fluorescencia de manera simultánea en dos longitudes de onda de emisión (515 nm y 588 nm) utilizando 470 nm como longitud de onda de excitación. Se efectúa una

medición cada 30 segundos. Se registra en paralelo la temperatura del baño maría y se reconstituye el perfil de fluorescencia en función de la temperatura a partir de estos valores. Luego se normaliza los perfiles de fluorescencia entre 20° C y 80° C, y la temperatura para la cual la intensidad de emisión a 515 nm es el promedio de aquellas de alta y baja temperatura se llama T_m. Bajo estas condiciones, el T_m de la muestra de referencia sin adición de producto es de 44° C en un tampón Cloruro de Litio. Se lleva esta temperatura a más de 55° C en un tampón de Cloruro de Sodio. La adición de un compuesto que estabiliza el G-cuádruplex induce un aumento del T_m. Se considera que dicho aumento es importante si es superior a 3°.

Se determina la actividad biológica antitelomerasa mediante el siguiente protocolo experimental:

Preparación del extracto enriquecido en actividad telomerasa humana.

Se obtiene la cepa de leucemia HL 60 en el ATCC (American Type Culture Collection, Rockville EE.UU), se cultiva las células en suspensión en un medio RPMI 1640 que contiene L-Glutamina con 2 mM, penicilina 200 U/ml, estreptomicina 200 µg/ml, gentamicina µg/ml al cual se agrega el 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor.

Se centrifuga una alícuota de 10⁵ células con 3000xG y se separa el flotante. Se vuelve a suspender la base de células mediante varias tomas sucesivas con pipeta en 200 µl de tampón para lisar que contiene CHAPS 0.5%, Tris-HCl pH 7.5 10 mM, MgCl₂ 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoetanol 5mM, PMSF 0.1 mM y glicerol 10 % y se conserva en el hielo durante 30 minutos. Se centrifuga el lisado a 16 000xG durante 20 minutos a 4° C y se recupera 160 µl del flotante. Se realiza la dosificación de las proteínas del extracto por el método Bradford. Se conserva el extracto a - 80° C.

Dosificación de la actividad telomerasa

Se determina la inhibición de la actividad telomerasa mediante un protocolo de extensión del oligonucleótido TS (⁵AATCGTTCGAGCAGAGTT³), en presencia de un extracto celular enriquecido en actividad telomerasa y de compuestos que se agregan en diferentes concentraciones (10, 1, 01 y 0.01 µg/ml). A la reacción de extensión, le sigue una amplificación PCR de los productos de extensión por medio de los oligonucleótidos TS y Cxext (⁵GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA³).

Se prepara el medio de reacción según la siguiente composición:

Tris HCl pH 8.3	20 mM
MgCl ₂	1.5 mM
Tween 20	0.005 % (P/V)
EGTA	1 mM
dATP	50 µM
dGTP	50 µM
dCTP	50 µM
dTTP	50 µM
Oligonucleótido Ts	2 µg/ml
Oligonucleótido Cxext	2 µg/ml
Suero albúmina bovina	0.1 mg/ml
Taq DNA polimerasa	1 U/ml
alfa 32P dCTP (3000 Ci/mol)	0.5 µl
Extracto telomerasa	200 ng bajo un volumen de 10 µl
Producto para probar o disolvente	bajo un volumen de 5 µl
Agua bi-destilada QS	50 µl

Se obtiene los oligonucleótidos en Eurogentec (Bélgica) y se conservan a - 20° C con una concentración inicial de 1 mg/ml en agua destilada.

Se reúne las muestras de reacción en tubos de PCR de 0.2 ml y se deposita una gota de aceite de parafina en cada una de las reacciones del experimento antes de cerrar los tubos.

Luego se incuba las muestras de reacción en un aparato de PCR de tipo Cetus 4800 dentro de las siguientes condiciones de temperaturas:

15 minutos a 30° C,
1 minuto a 90° C,
seguidos de 30 ciclos de,
30 segundos a 94° C,
30 segundos a 50° C,
y 1 minuto 30 segundos a 72° C,
seguidos por un ciclo final de 2 minutos a 72°.

Para cada una de las muestras, por medio de una pipeta, se retira una alícuota debajo de la capa de aceite y se mezcla la misma con 5 µl de 1 tampón de depósito que contiene:

TBE	3X
glicerol	32% (P/V)
Azul de bromofenol	0.03%
Xileno cianol	0.03%

Luego se analiza las muestras por medio de electroforesis en gel de acrilamida 12% en un tampón TBE 1X durante 1 hora bajo una tensión de 200 voltios, utilizando un sistema de electroforesis Novex.

Luego se seca los geles de acrilamidas en una hoja de papel Whatmann 3 MM a 80° C durante 1 hora.

Se realiza el análisis y cuantificación de los productos de la reacción utilizando un aparato InstantImager (Pacard).

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

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

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

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

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

Las cepas de células humanas KB y A549 provienen del ATCC (American Type Culture Collection, Rockville EE.UU). Se cultiva las células A 549 en capa en frasco de cultivo en un medio RPMI 1640, L-Glutamina con 2 mM, penicilina 200 U/ml, estreptomycin 200 µg/ml al cual se agrega el 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor. Se cultiva las células KB en capa en frasco de cultivo en un medio de Dulbelco's que contiene L-Glutamina con 2 mM, Penicilina 200 U/ml, estreptomycin 200 µg/ml al cual se agrega el 10% de suero fetal de ternero inactivado por el calor.

Se tripsina las células en fase exponenciales de crecimiento, se lavan en PBS 1X y se siembran en microplacas 96.pozos (Costar) a razón de 4×10^4 células/ml para A549 y de 1.5×10^4 células/ml (0.2 ml/pozo), luego se incuban las mismas durante 96 horas en presencia de concentraciones variables de producto para estudiar (10, 1, 0.1 y 0.01 µg/ml, cada punto en cuadruplicado). En cada pozo se agrega, 16 horas antes del final de la incubación, 0.02% final de rojo neutro. Al final de la incubación se lava las células con PBS 1X y se lisan las mismas con el 1% de laurilo sulfato de sodio. Se evalúa la incorporación celular del colorante, el cual refleja el crecimiento celular, por medio de una espectrofotometría con una longitud de onda de 540 nm para cada muestra utilizando un aparato de lectura Dynatech MR5000.

Para cada concentración de compuesto probada, los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de crecimiento celular y se calcula los mismos a partir del control no tratado y del medio de cultivo sin células (blanco) de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

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

Se considera que un compuesto es activo como agente citotóxico si la concentración inhibidora del 50% del crecimiento de las células tumorales sometidas a prueba es especialmente inferior a 10 μ M.

Se dan los siguientes ejemplos, no limitativos, para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Preparación del dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina

En un recipiente de 2 dm³, se introduce 200 cm³ de agua destilada y se carga bajo agitación 41.6 g (0.16 mol de clorhidrato del cloruro de 1-metil-4,6-diaminoquinaldinio, el cual se puede obtener según J. Chem. Soc., 1953, 50. Se obtiene una solución nítida amarillo oscuro en la cual se cuele 800 cm³ de etanol, lo cual provoca un precipitado abundante. Para disolver se lleva a una temperatura de 45° C, luego se agrega 13.2 g (0.08 mol) de 2-amino-4,6-dicloro-triazina, la cual se puede preparar según J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 662. Después de algunos minutos, se forma un precipitado amarillo y se calienta en reflujo durante 1 hora. Se enfría y se deja en hielera durante una noche. Se filtra y se lava el precipitado obtenido con 4 veces 100 cm³ de etanol acuoso al 80%, luego se seca a 45° C. Se obtiene así 47 g (100%) de monoclóridato de dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina.

Liberación y purificación de la forma base

En un recipiente de 2 dm³, se agrega 1.2 dm³ de agua destilada luego 47g de monoclóhidrato obtenido anteriormente, se lleva a una temperatura de 55° C y se cuela 30 cm³ de amoníaco concentrado (d = 0.925), luego se calienta a 85° C para favorecer la solubilización. Se filtra en caliente un insoluble sobre 40 g de Supercel y se lava 3 veces con 50 cm³ de agua hirviendo. Después de concentración del filtrado en medio y nueva filtración sobre 10 g de Supercel, se agrega 1.2 dm³ de etanol y se agita durante 5 minutos, luego se deja reposar una noche en una hielera. A la mañana siguiente, se filtra, se lava 3 veces con 50 cm³ de etanol al 66% y 2 veces con 50 cm³ de etanol, se seca al vacío a 45° C y se obtiene 34.2 g (79%) de dicloruro 2-amino-bis-4.6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina bruto. En un recipiente de 2 dm³, se introduce 600 cm³ de agua destilada y los 34.2 g de base bruta, bajo agitación se lleva a 50° C hasta disolución casi total, y se filtra lo insoluble. Se carga el filtrado resultante en un recipiente de 3 dm³, bajo agitación se cuela rápidamente 1.4 dm³ de etanol. Se filtra, se lava 3 veces con 100 cm³ de etanol, se seca al vacío a 65° C el precipitado blancuzco gelatinoso obtenido y se obtiene 30.7 g (71%) de dicloruro 2-amino-bis-4.6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina, bajo la forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión = 334° C.
- Espectro RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 2.72 (s : 6H) ; 4.01 (s : 6H) ; 6.79 (s : 2H) ; 7.09 (mf : 2H) ; 8.11 (d, J = 10 Hz : 2H) ; 8.21 (dd, J = 10 y 2 Hz : 2H) ; de 8.40 a 8.75 (mf esparcido : 4H) ; 9.01 (s ancho : 2H) ; 9.83 (mf : 2H).

Ejemplo 2

Preparación del dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina

En un recipiente de 1 dm³, se introduce 75 cm³ de agua destilada y se carga sin agitación 16.45 g (0.06 mol de clorhidrato del cloruro de 1-etil-4,6-diamino-quinaldinio, que se puede obtener según la patente americana 2 585 905, luego se cuela 300 cm³ de etanol. Se lleva a una temperatura de 55° C, luego se agrega 4.95 g (0.03 mol) de 2-amino-4,6-dicloro-triazina y se calienta en reflujo durante 2 horas y media. Se enfría y se deja en hielera durante una noche. Se filtra, se lava con 100 cm³ de etanol al 80%, luego se seca a 45° C el precipitado obtenido. Se obtiene así 16.47 g (91%) de monoclóridato de dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina.

Liberación y purificación de la forma base

En un matraz de 250 cm³, que contiene 200 cm³ de agua destilada, se carga bajo agitación los 16.47 g de monoclóridato obtenido anteriormente, y se cuela 8 cm³ de amoníaco concentrado (d = 0.925), se lleva al reflujo para favorecer la solubilización. Se filtra en caliente sobre Supercel un liviano insoluble que se lava 2 veces con 10 cm³ de agua hirviendo. Después de concentración del filtrado en medio, se agrega bajo agitación 350 cm³ de etanol, lo cual provoca un precipitado blanco abundante el cual se deja durante una noche en una hielera. Se filtra, se lava 5 veces con 10 cm³ de etanol al 80%, se seca al vacío a 55° C y se obtiene 12.87 g (76%) del dicloruro 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina. Bajo la forma de un polvo blanco higroscópico cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión = 302° C.
- Espectro RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1.42 (t, $J = 7\text{ Hz} : 6\text{H}$) ; 2.74 (s : 6H) ; 4.57 (q, $J = 7\text{ Hz} : 4\text{H}$) ; 6.80 (s : 2H) ; 7.09 (mf : 2H) ; 8.13 (d, $J = 10\text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 8.21 (dd, $J = 10\text{ y } 2\text{ Hz} : 2\text{H}$) ; de 8.40 a 8.75 (mf esparcido : 4H) ; 9.01 (s ancho : 2H) ; 9.83 (mf : 2H).

Ejemplo 3

Preparación del dicloruro de 2-dimetilamino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina

En un recipiente de 1 dm³, se introduce 60 cm³ de agua destilada y se carga bajo agitación 13.01 g (0.05 mol) de clorhidrato del cloruro de 1-metil-4,6-diamino-quinaldinio, el cual se puede obtener según J. Chem. Soc., 1953, 50. Se obtiene una solución amarilla en la cual se cuela 240 cm³ de etanol, lo cual provoca un precipitado abundante amarillo. Después de disolución por medio de calefacción a 50° C, se agrega 4.83 g (0.025 mol) de 2-dimetilamino-4,6-dicloro-triazina, la cual se puede preparar según J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3726. Después de algunos minutos, se forma un precipitado y se lleva a reflujo durante 1 hora y media. Se enfría durante 1 hora en el hielo, luego se filtra el precipitado obtenido el cual se lava 4 veces con 30 cm³ de etanol y se seca. Se obtiene 12.92 g (86%) de dicloruro de 2-dimetilamino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina, bajo la forma de un polvo giroscópico color crema, cuyas características son las siguientes.

- Punto de fusión = 345° C.
- Espectro RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2.72 (s : 6H) ; 3.18 (s : 6H) ; 4.00 (s : 6H) ; 6.75 (s : 2H) ; 8.12 (d, $J = 9.5\text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 8.22 (mt : 2H) ; de 8.40 a 8.65 (mf esparcido : 4H) ; 8.79 (s ancho : 2H) ; 9.83 (mf : 2H).

Ejemplo 4**Preparación del triclorhidrato de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinilo)amino]-triazina**

En un recipiente de 2 dm³, se introduce 34 cm³ de agua destilada y 126 cm³ de ácido clorhídrico normal y se carga bajo agitación 21.82 g (0.1 mol) de 4,6-diaminoquinaldina, la cual se puede obtener según J. Chem. Soc., 1953, 50. A la solución anaranjada obtenida se cuela 600 cm³ de etanol, se lleva a una temperatura de 65° C, luego se agrega 10.74 g (0.06 mol) de 2-metilamino-4,6-dicloro-triazina, la cual se puede preparar según Chem. Berichte, 1899, 32, 700 y se cuela 40 cm³ de etanol. Se forma un precipitado amarillo el cual se espesa rápidamente al calentar al reflujo durante 2 horas. Después de enfriar durante una noche en una hielera, se filtra, se lava 3 veces con 120 cm³ de etanol al 80%, se seca el precipitado obtenido y se obtiene 27.3 g (81%) de triclorhidrato de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina bajo la forma de un polvo blanco higroscópico cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión = 340° C.
- Espectro RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm): 2.62 (s ancho : 6H) ; 2.94 (s ancho : 3H) ; 6.64 (s ancho : 2H) ; de 7.60 a 7.80 (mf esparcido : 1H) ; 7.89 (d ancho, J = 9.5 Hz : 2H) ; 8.10 (d ancho, J = 9.5 Hz : 2H) ; de 8.35 a 8.65 (mf esparcido : 4H) ; de 8.70 a 8.95 (mf esparcido : 2H) ; de 9.80 a 10.00 (mf esparcido : 2H) ; 13.76 (mf : 2H).

Ejemplo 5

Preparación del diclorhidrato de 2-amino-bis-4,6-[(4'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina

En un recipiente de 2 dm³, se introduce 225 cm³ de agua destilada y se carga bajo agitación 41.5 g (0.18 mol) de clorhidrato de cloruro de 1-metil-6-aminoquinoleinio, el cual se puede obtener según Zh.Org.Khim.; 1993, 29(10), 2018.

Se obtiene una solución amarilla en la cual se cuela 900 cm³ de etanol, lo cual provoca un precipitado abundante. Después de disolución por calentamiento a 50° C, se agrega 14.8 g (0.09 mol) de 2-amino-4,6-dicloro-triazina, y se calienta en reflujo durante 1 hora. Se forma rápidamente un precipitado amarillo. Se enfría durante una noche en una hielera, luego se filtra el precipitado obtenido el cual se lava dos veces con 50 cm³ de etanol, se seca y se obtiene 36.6 g (79%) de monoclóridato del dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(4'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina.

Liberación y purificación de la forma base

En un recipiente de 1 dm³, se agrega 200 cm³ de agua destilada, luego se carga bajo agitación los 36.6 g de monoclóridato obtenido anteriormente, se lleva a una temperatura de 80° C y se cuela 10 cm³ de amoníaco concentrado (d = 0.925) y se filtra un insoluble sobre Supercel. En un recipiente de 6 dm³ que contiene 3 dm³ de etanol, se cuela bajo agitación en 5 minutos el filtrado anterior, se forma un fino precipitado amarillo vivo, el cual se deja durante 2 días en una hielera, luego se filtra, se lava dos veces con 50 cm³ de etanol, se seca y se obtiene 19.1 g (44%) de dicloruro 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina, bajo la forma de un polvo amarillo higroscópico cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión = 296° C.

- Espectro RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, d en ppm) : 4.64 (s : 6H) ; 7.11 (mf : 2H) ; 8.10 (dd, J = 8.5Hz y 6 Hz : 2H) ; 8.46 (d, J = 10 Hz : 2H) ; 8.56 (dd, J = 10 y 2 Hz : 2H) ; 9.17 (d ancho, J = 8.5 Hz : 2H) ; 9.30 (mf : 4H); 10.26 (mf : 2H);.

Ejemplo 6

Preparación del triclorhidrato del dicloruro de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-metilamino-6'- quinaldinil)amino]-triazina

Etapas A: Preparación de la 4-metilamino-6-amino-quinaldina

En un recipiente de 2 dm³, se introduce 240 cm³ de ácido acético y se carga sin agitación 57.4 g (0.25 mol) de 6-acetamido-4-metoxi-quinaldina preparada según J. AMER. Chem. Soc, 1948, 70, 4065. Se hace burbujear bajo agitación la metilamina hasta saturación, luego se lleva al reflujo durante 2 horas. Se enfría y se repite la operación anterior, se enfría y se cuela bajo agitación la solución obtenida en un recipiente de 2 dm³, que contiene 300 cm³ de agua destilada y 470 cm³ de ácido clorhídrico normal. Luego, se calienta a 100° C durante 11 horas, se deja una noche en una hielera. Se filtra el producto cristalizado que da 25 g de clorhidrato, se concentra los licores madres, se deja las mismas en hielera por una noche, luego se filtra para dar nuevamente 150 g de clorhidrato. Los 175 g de clorhidrato se retoman con 300 cm³ de agua destilada y se disuelven mediante calentamiento a 50° C, se tratan con 1 g de negro y se filtran sobre Supercel. Se lleva el filtrado a 90° C y se alcaliza mediante adición de 54 cm³ de sosa concentrada. Se lava el precipitado, obtenido por enfriamiento durante la noche, en hielera cuatro veces con 100 cm³ de agua destilada, se seca y se obtiene 33 g (70%) de la 4-metilamino-6-amino-quinaldina.

Etapas B

En un recipiente de 2 dm³, se introduce 25 cm³ de agua destilada y 101 cm³ de ácido clorhídrico normal, y se carga 18.9 g (0.101 mol) de 4-metilamino-6-amino-quinaldina, la solución anaranjada obtenida se lleva a 75° C, luego se cuela en 2 minutos 500 cm³ de etanol y se agrega de un solo golpe los 8.59 g (0.048 mol) de 2-metilamino-4,6-dicloro-triazina, preparada según el ejemplo 4. Después de 5 minutos, se forma un precipitado y se lleva a reflujo durante 2 horas, se deja enfriar bajo agitación durante 3 horas y se deja durante 8 días en hielera. Se filtra el precipitado obtenido, se lava el mismo dos veces con 100 cm³ de etanol al 80% y tres veces con 100 cm³ de etanol, se seca y se obtiene 21.7 g (77%) del triclóhidrato del dicloruro de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-metilamino-6'- quinaldinil)amino]-triazina, bajo la forma de un polvo higroscópico de color crema, cuyas características son las siguientes:

- Punto de fusión = 355° C.
- Espectro RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm) : 2.68 (s : 6H) ; 2.93 (s : 3H) ; 3.04 (mf, 6H) ; 6.59 (s : 2H) ; de 7.40 a 7.70 (mf esparcido : 1H); 7.88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8.08 (d ancho, J = 9 Hz : 2H) ; de 8.50 a 8.95 (mf esparcido : 2H); de 8.75 a 8.95 (mf : 2H); de 9.70 a 10.10 (mf esparcido : 2H); 13.79 (mf : 2H).

Ejemplo 7

Preparación del clorhidrato del dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'- metil-2'-acridinio)amino]-triazina

Etapas A: Preparación de la 2-acetamido-9-amino-acridina

En un recipiente de 250 cm³, se introduce 72 cm³ de ácido acético y se carga bajo agitación 12 g (0.0575 mol) de 2,9-diaminoacridina, preparada según J. Chem. Soc. 1949, 1148, luego se cuela 4.1 cm³ (0.0575 mol) de cloruro de acetilo. La temperatura sube a 50° C y la solución se masifica. Se mantiene a 60° C durante 1 hora, se enfría y se diluye con 200 cm³ de óxido de dietilo. Mediante filtración, se obtiene 15.2 g de clorhidrato. En un matraz de 4 dm³, se introduce 2 dm³ de agua destilada y se carga bajo agitación los 15.2 g de clorhidrato. Se lleva al reflujo, se filtra y se alcaliza mediante amoniaco. La base cristaliza, se filtra y se seca. Se obtiene 11.2 g (78%) de 2-acetamido-amino-acridina.

Etapas B: Preparación del sulfato de 2-acetamido-9-amino-10-metil-acridinio

En un recipiente de 1 dm³, se introduce 300 cm³ de nitrobenzeno, luego sucesivamente sin agitación 11.2 g (0.0446 mol) de 2-acetamido-9-amino-acridina y 11 cm³ (0.116 mol) de sulfato de dimetilo. Luego, se lleva a una temperatura de 140° C durante 20 minutos. Después de enfriar, se filtra el precipitado obtenido, se lava el mismo con 20 cm³ de nitrobenzeno y seis veces con 20 cm³ de óxido de dietilo, se seca con aire y se obtiene 14.35 g (85%) de sulfato de 2-acetamido-9-amino-10-metil-acridinio.

Etapas C: Preparación del clorhidrato del cloruro de 2-acetamido-9-amino-10-metil-acridinio

En un matraz de 2 dm³, se introduce 600 cm³ de agua destilada y se carga bajo agitación 13 g de sulfato de 2-acetamido-9-amino-10-metil-acridinio (0.0344 mol), se lleva a reflujo hasta disolución casi completa y se filtra lo insoluble. Después de enfriamiento, se cuela 900 cm³ de una solución acuosa con el 35% de cloruro de sodio, se deja precipitar y se filtra. En un matraz de 100 cm³, se introduce 20 cm³ de ácido

clorhídrico concentrado ($d = 1.18$) y se carga el compuesto anterior el cual se lleva al reflujo durante 5 minutos, se diluye con 67 cm^3 de etanol y se deja cristalizar en el hielo. Se filtra, se lava dos veces con 5 cm^3 de etanol y tres veces con 10 cm^3 de óxido de dietilo los cristales formados y se obtiene 5.1 g (50%) de clorhidrato del cloruro de 2-acetamido-9-amino-10-metil-acridinio.

Etapas D

En un recipiente de 100 cm^3 , se introduce 5 cm^3 de agua destilada y 37 cm^3 de etanol y se carga bajo agitación 1 g (0.00338 mol) del clorhidrato del cloruro de 2-acetamido-9-amino-10-metil-acridinio, se lleva a una temperatura de 80°C y se agrega 0.28 g (0.0017 mol) de 2-amino-4,6-dicloro-triazina. Después de 5 minutos, se forma un precipitado y se lleva a reflujo durante 2 horas, luego se deja enfriar, se filtra, se lava tres veces con 3 cm^3 de etanol y con 5 cm^3 de éter, se seca al vacío y se obtiene 0.8 g (73%) del clorhidrato del cloruro de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-metil-2'-acridinio)amino]-triazina, bajo la forma de un polvo higroscópico de color ocre amarillo cuya característica es la siguiente:

Punto de fusión: 310°C

Ejemplo 8

Preparación del triclorhidrato de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil) amino]-triazina (la base correspondiente también se llama SURFENE C)

En un recipiente de 10 dm^3 , se introduce 5.25 dm^3 de agua destilada y se carga bajo agitación 368.4 g (2.127 moles) de 4,6-diaminoquinaldina, preparada según el ejemplo 4, luego se agrega 117 g (0.709 mol) de 2-amino-4,6-dicloro-triazina, preparada

según el ejemplo 1. Inmediatamente, se forma un precipitado amarillo, se lleva al reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento y acidificación, a pH = 3.4 mediante adición de 1.3 dm³ de ácido clorhídrico normal, se lleva al reflujo durante 15 minutos, se agrega 20 g de negro y se mantiene el reflujo durante 10 minutos, luego se filtra. En un recipiente, de 10 dm³, se introduce la solución anterior la cual se lleva a una temperatura de 80° C, luego se cuela en 30 minutos 852 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1.19). Al final de la colada, se forma un precipitado de color amarillo pálido el cual, después de enfriamiento en un baño de hielo, se filtra, se lava cuatro veces con 250 cm³ de una solución de ácido clorhídrico compuesta por 250 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1.19) y 2 dm³ de agua destilada, luego se seca al vacío a 60° C y se obtiene 385.4 g (99%) de triclorhidrato. En un recipiente de 4 dm³, se introduce 1.9 dm³ de etanol y se carga 385.4 g anteriores bajo agitación durante 5 horas a temperatura ambiental protegido de la luz, se filtra y se lava dos veces con 250 cm³ de etanol y se seca; se obtiene 346 g (89%) del triclorhidrato de 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil) amino]-triazina, bajo la forma de un polvo higroscópico color crema, cuya característica es la siguiente:

- punto de fusión: 345° C

Ejemplo 9

Triclorhidrato de 2-amino-bis-4,6-(p-amidinoanilino)-triazina

Este producto se puede obtener según J. Chem. Soc., 1960, 4525 bajo la forma de un polvo higroscópico color crema.

Ejemplo 10**Preparación del dicloruro de 2-metiltio-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina**

En un recipiente de 1 dm³, se introduce 60 cm³ de agua destilada y se carga bajo agitación 13.01 g (0.05 mol) del clorhidrato del cloruro de 1-metil-4,6-diaminoquinaldinio, el cual se puede obtener según J. Chem. Soc, 1953, 50. Se obtiene una solución amarilla en la cual se cuela 240 cm³ de etanol, lo cual provoca un abundante precipitado amarillo. Después de disolución mediante calentamiento a 50° C, se agrega 4.90 g (0.025 mol) de 2-metiltio-4,6-dicloro-triazina, la cual se puede preparar según Ang. Chem. Int. Ed., 1966, 5, 960. Después de algunos minutos, se forma un precipitado y se lleva a reflujo durante una hora y media. Se enfría en una hielera durante una noche, luego se filtra el precipitado obtenido, el cual se lava cuatro veces con 30 cm³ de etanol y se seca. Se obtiene 10.70 g (75%) de dicloruro de 2-metiltio-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina, bajo la forma de un polvo higroscópico de color crema, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: 320° C

Ejemplo 11**Preparación del diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina****Etapas A: Preparación de la 4-dimetilamino-6-amino-quinaldina**

Se opera como en la etapa A del ejemplo 6, pero a partir de 57.4 g (0.25 mol) de 6-acetamido-4-metoxi-quinaldina, preparada según J. Amer. Chem. Soc, 1948, 70, 4065 y de 100 cm³ de una solución acuosa con el 40% de dimetilamina en 250 cm³ de ácido acético calentados a 100° C durante 2 horas en una autoclave de 1 dm³. Se obtiene, después de purificación ácido-base operando como en la etapa A del ejemplo 6, 38.71 g (77%) de 4-dimetilamino-6-amino-quinaldina.

Etapas B

En un recipiente de 25 cm³, se disuelve 402 g (2 moles) de 4-dimetilamino-6-amino-quinaldina en 7 cm³ de ácido acético, luego se agrega en 2 minutos 184 g (1 mol) de cloruro de cianurilo, luego se calienta a 90° C durante 3 horas. Después de enfriamiento, se seca y se lava los cristales formados con 2.5 cm³ de ácido acético y se seca los mismos al vacío a 100° C. Se obtiene así 588 mg (94%) de diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina, bajo la forma de cristales de color amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: = 350° C

- análisis elemental: % C = 51.75 (calc = 52.06); % H = 5.67 (calc = 5.50); % N = 19.98 (calc = 20.23)

Ejemplo 12

Preparación del hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina

Etapas A: Preparación de la 4-dimetilamino-6-amino-quinaldina

Se opera como en la etapa A del ejemplo 6, pero a partir de 57.4 g (0.25 mol) de 6-acetamido-4-metoxi-quinaldina, preparada según J. Amer. Chem. Soc, 1948, 70, 4065 y de 100 cm³ de una solución acuosa con el 40% de dimetilamina en 250 cm³ de ácido acético calentados a 100° C durante 2 horas en una autoclave de 1 dm³. Se obtiene de esta manera, después de purificación ácido-base y operando como en la etapa A del ejemplo 6, 38.71 g (77%) de 4-dimetilamino-6-amino-quinaldina.

Etapas B

En un recipiente de 250 cm³, se introduce 100 cm³ de etanol acuoso con el 90% y se carga bajo agitación 4.02 g (0.02 mol) de 4-dimetilamino-6-amino-quinaldina con 1,96 g (0.01 mol) de 2-metiltio-4,6-dicloro-triazina, que se prepara según Ang. Amer. Int Ed., 1966, 5, 960. Después de algunos minutos, se forma un precipitado y se lleva a reflujo durante una hora y media. Se enfría en una hielera durante una noche, luego se filtra el precipitado obtenido el cual se lava cuatro veces con 30 cm³ de etanol y se seca. Se obtiene 5.26 g (88%) de clorhidrato bruto.

En un recipiente de 250 cm³, se agrega 75 cm³ de etanol acuoso con el 90%, luego se carga bajo agitación 5.26 g de clorhidrato obtenido anteriormente, se lleva a 80° C y se cuele 5 cm³ de amoníaco concentrado (d = 0.925), y se deja cristalizar durante 2 días en una hielera. Se filtra, se lava dos veces con 5 cm³ de etanol acuoso con el 90%, se seca y se obtiene 3.20 g (59.5%) de hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina, bajo la forma de un sólido de color amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión = 280° -3 C

- análisis elemental: % C = 62.06 (calc = 62.48); % H = 5.81 (calc = 62.48); % N = 23.80 (calc = 23.42)

Ejemplo 13

Preparación de diclorhidrato de N,N'-(4-amino-6-quinaldinil)urea (la base correspondiente, también llamada SURFENE se puede preparar según Ang. Chem 1939, 891)

En un recipiente de 500 cm³, se introduce 400 cm³ de agua destilada y se carga bajo agitación 30 g (0.2 mol) de 4,6-diaminoquinaldina, la cual se puede preparar según J. Chem. Soc., 1953, 50, luego se agrega 8,4 g (0.06 mol) de acetato de sodio trihidrato y se calienta a 95°-96° C. Luego, se pasa una corriente de fosgeno hasta saturación (de 5 a 10 minutos), luego se mantiene a 95°-96° C durante 1 hora. Después de enfriamiento y acidificación por adición de 200 cm³ de ácido clorhídrico 6 N, se seca el precipitado formado, se lava con 200 cm³ de ácido clorhídrico N y se seca al vacío a 60° C, se obtiene así 30 g de clorhidrato bruto, el cual se cristaliza en 300 cm³ de agua destilada y 30 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en presencia de negro.

Después de enfriamiento, se seca y se lava los cristales formados con el ácido clorhídrico N, luego con acetona y se seca al vacío a 40° C. Se obtiene así 27 g (60.5%) del diclorhidrato de N,N'-(4-amino-6-quinaldinil)urea, bajo la forma de un polvo higroscópico de color crema cuya característica es la siguiente:

- punto de fusión = 329-40° C

Ejemplo 14

Preparación del dioduro de N¹,N⁵-bis(7-cloro-1-metil-4-quinoleinio)pentano-1,5-diamina

Se disuelve mediante calentamiento hacia 50° C, 3 g (7 moles) de N¹,N⁵-bis(7-cloroquinoleinio-4-il)pentano-1,5-diamina, la cual se puede preparar según J. Med. Chem. 1992, 35, 2129, en 60 cm³ de butano-2-ona. Se agrega 3 g (21 moles) de yoduro de metilo y se lleva al reflujo durante 5 horas. Se seca y se lava los cristales formados con butano-2-ona luego con el óxido de dietilo se seca al vacío. Se obtiene así 3 g (60%) de dioduro de N¹,N⁵-bis(7-cloro-1-metil-4-quinoleinio)pentano-1,5-diamina, bajo la forma de cristales cuya característica es la siguiente:

- punto de fusión = 277-78° C

Ejemplo 15

Preparación del triclórhidrato pentahidrato de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]pirimidina

En un recipiente de 250 cm³, se lleva al reflujo 1.73 g (10 moles) de 4,6-diamino-1-metil-quinoleína, la cual se puede obtener según J. Chem. Soc, 1953, 50 y 0.74 g de 2,4-dicloropirimidina en 75 cm³ de etanol y 5 cm³ de agua durante 5 horas. Se concentra el medio de reacción por mitad, luego se deja cristalizar en la hielera durante una noche. Se seca, se lava el precipitado obtenido con etanol luego con óxido de dietilo y se seca al vacío. Se agita el precipitado obtenido durante 6 horas en 10 cm³ de ácido clorhídrico 0.2 N, luego se seca, se lava con agua y se seca al vacío a 80° C. Se obtiene así 0.98 g (46.5%) de triclórhidrato pentahidrato de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]pirimidina, bajo la forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión = 310-20° C

- análisis elemental: % C = 47.37 (calc = 47.46); % H = 5.51 (calc = 5.67); % N = 18.41 (calc = 18.45); % Cl = 15.84 (calc = 15.76)

Ejemplo 16**Preparación del triclórhidrato dihidrato de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinil)biguanida**

En un recipiente de 25 cm³, se agrega 5 cm³ de agua, 3 cm³ de ácido clorhídrico 5N, 1.3 g (7.5 moles) de 4,6-diamino-quinaldina, la cual se puede obtener según J. Chem. Soc., 1953, 50 y 0.34 g (3.75 moles) de dicianamida de sodio y se lleva a una temperatura de 50-55° C durante una noche. Después de enfriamiento, se seca, se lava el precipitado formado con agua helada y se seca al vacío a 70° C. Se obtiene así 0.47 g (22.5%) de triclórhidrato dihidrato de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinil)biguanida, bajo la forma de cristales amarillos cuyas características son las siguientes:

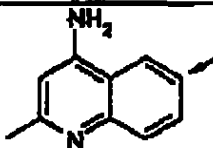
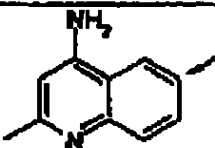
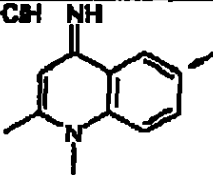
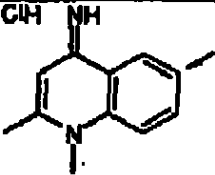
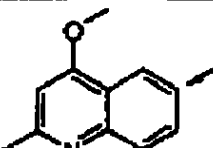
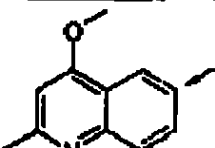
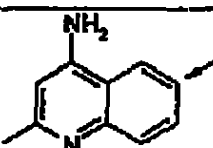
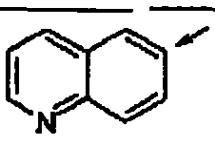
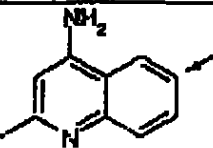
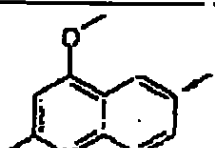
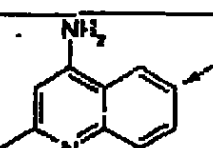
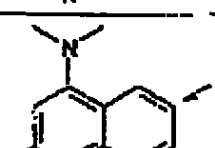
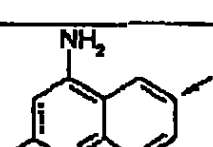
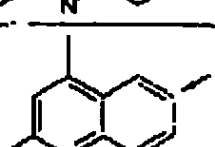
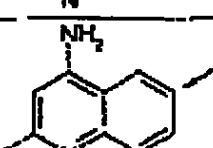
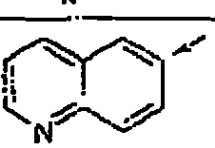
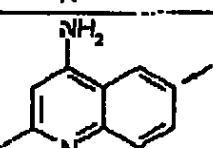
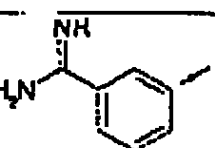
- punto de fusión = 262-66° C
- análisis elemental: % C = 47.85 (calc = 47.56); % H = 5.67 (calc = 5.38); % N = 22.96 (calc = 22.69); % Cl = 18.79 (calc = 19.14)

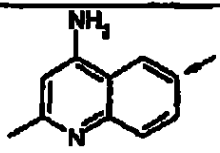
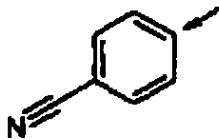
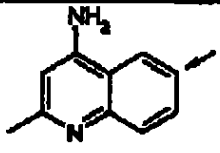
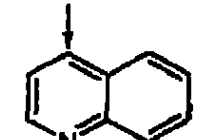
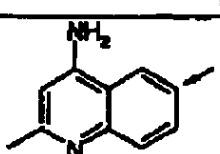
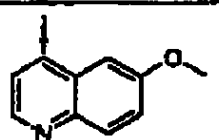
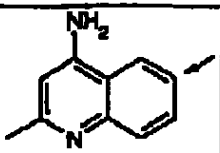
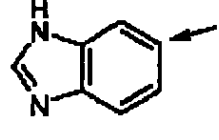
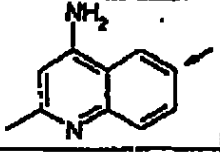
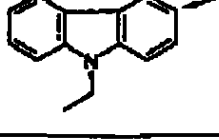
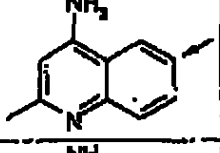
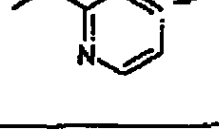
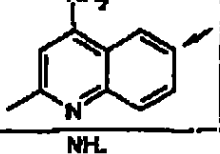
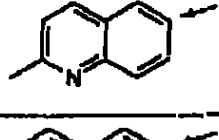
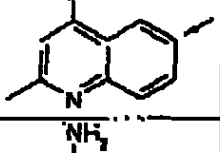
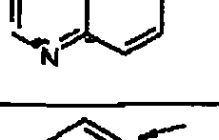
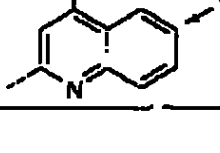
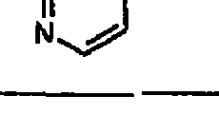
Ejemplo 17

Las actividades G-quartet, antitelomerasa y citotóxica de los diferentes compuestos ejemplificados se determinan según los protocolos operativos descritos anteriormente.

EJEMPLO	FLUORESCENCIA T _m (°C)	TRAP IC ₅₀ (μM)	Citotox.A549 IC ₅₀ (μM)
1	-	0.25	0.59/1.9*
2	48°	0.056	4.7
3	52°	0.22	-
4	48°	0.51	3.1
5	57°	0.13	0.56/1.8*
6	44°	0.3	1.9
7	55°	0.89	4.9
8	-	0.051	9.1
9	-	0.74	0.53
10	-	0.24	3.6
11	57°	3	5.14
12	70°	0.041	0.44/1.1*
13	-	0.72	-
14	-	1.4/4.9*	6.5
15	53°	0.49	8.7
16	52°	2/4.5*	5.8

*: resultados de dos experiencias independientes

	A	Ar ₁	R ₂	Ar ₂	R ₃	G4 Tm °C	TRAP IC ₅₀ μM	Citoto x A549 IC ₅₀ μM
17-1	SMe		H		H	57	0.049	1.8
17-2	SMe		H		H		0.95	6.1
17-3	SMe		H		H		3.9	32
18-1	SMe		H		Me	47	3.5	
18-2	SMe		H		H	49	2.3	
18-3	SMe		H		H	57	0.34	10
18-4	SMe		H		H	50	2.2	
18-5	SMe		H		H	47	3.4	
18-6	SMe		H		H	50	2.6	10

18-7	SMe		H		H	51	3.3	6
18-8	SMe		H		H	49	3.4	
18-9	SMe		H		H	51	3.4	9.5
18-10	SMe		H		H	49	3.3	10
18-11	SMe		H		H	48	3.3	1.3
18-12	SMe		H		H		2.8	
18-13	SMe		H		H		3.4	
19-1	N(Et) ₂		H		H	58	1.0	1.5
19-2	N(Et) ₂		H		H	53	2.5	

REIVINDICACIONES

1 – Compuesto que fijan la estructura G-cuádruplex de los telómeros que se caracterizan en que responden a la siguiente fórmula general:

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

Grat.

en la cual

?

- El ciclo aromático nitrogenado representa:

- ◊ Una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo $N(Ra) (Rb)$ en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta en C1-C4 y/o
- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuatemaria o
- ◊ Una benzamidina o
- ◊ Una piridina

- El ciclo aromático representa:

- ◊ Una quinoleína eventualmente sustituida por al menos un grupo $N(Ra) (Rb)$ en el cual Ra y Rb, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta en C1-C4 y/o

- ◊ Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- ◊ Una benzamidina o
- ◊ Una piridina o
- ◊ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, alcoxi en C1–C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1–C4, guanilo, alquiltio en C1–C4, amino, alquilamino en C1–C4, dialquilamino en C1–C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenoamino o alquenilenoamino o
- ◊ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1–C4 o por grupos alquileno o alquenileno.
- R3 y R'3, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un radical alquilo en C1–C4
- El repartidor representa:
 - ◊ Un grupo triazina eventualmente sustituido por un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical tio, oxi o amino ellos mismos eventualmente sustituidos por una o varias cadenas alquilo

de cadena corta con 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno o

◊ Un grupo carbonilo o

◊ Un grupo $C(=NH)-NH-C(=NH)$ o

◊ Un grupo alquilediilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono o

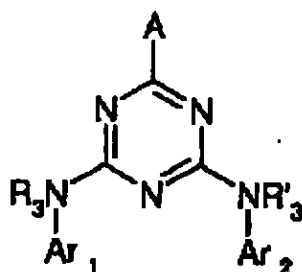
◊ Un grupo diazina eventualmente sustituido por los mismos grupos que la triazina

o una de sus sales.

2 – Compuestos según la reivindicación 1 que se caracterizan en que el repartidor se elige entre los grupos triazina o diazina.

3 – Compuestos según la reivindicación 2 que se caracterizan en que los grupos diazinas son pirimidinas.

4 – Compuestos según la reivindicación 1 que se caracterizan en que responden a la fórmula (I) a continuación:



En la cual:

- A representa

- Un grupo amino de fórmula NR_1R_2 en el cual R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
- Un grupo OR_1 o SR_1 en el cual R_1 tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

- R_3 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro el hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4.

- -

- Ar_1 y Ar_2 , idénticos o diferentes, representan

1. Cuando Ar_1 y Ar_2 son idénticos:

- Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo $N(R_a)(R_b)$ en el cual R_a y R_b , idénticos o diferentes,

representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o

- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina o
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituida por un grupo alquilo en C1-C4.

2. Cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes:

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

eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileo o alquenileno

o una de sus sales.

5 – Compuestos según la reivindicación 3 que se caracterizan en que Ar_1 y Ar_2 representan un grupo elegido entre los siguientes grupos: 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

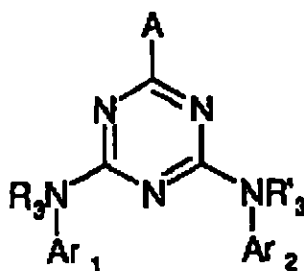
6 – Compuestos según la reivindicación 1 que se caracteriza en que los grupos R_1 y R_2 representan el radical tiometilo, amino, alquilamino o dialquilamino radicales en los cuales los grupos alquilo poseen de 1 a 4 átomos de carbono.

7 – Compuestos según la reivindicación 2 que se caracterizan en que A representa un grupo metiltio.

8 – Compuestos de la reivindicación 1 que se caracterizan en que tienen una actividad inhibidora de las telomerasas.

9 – Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se caracterizan en que tienen una actividad anticancerosa.

10 – Nuevos compuestos que responden a la fórmula (I) a continuación:



en la cual

- A representa

- Un grupo amino de fórmula NR_1R_2 en el cual R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan o un grupo alquilo alineado o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o

↓
Lineal
- Un grupo OR_1 o SR_1 en el cual R_1 representa el hidrógeno o tiene el mismo significado que anteriormente o
- Un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo o
- Un átomo de hidrógeno o
- Un átomo de halógeno elegido entre el flúor, el cloro, el bromo o el yodo

- R_3 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C1-C4.

- Ar_1 y Ar_2 idénticos o diferentes representan:

1. Cuando Ar_1 y Ar_2 son idénticos:

- [?]
Un motivo quinoleína eventualmente sustituido por al menos un grupo $N(R_a)(R_b)$ en el cual R_a y R_b , idénticos o diferentes,

representan el hidrógeno o un radical alquilo y/o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o

- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituida por un grupo alquilo en C1-C4.

2. Cuando Ar₁ y Ar₂ son diferentes:

- Ar₁ y Ar₂ representan ambos una de las posibilidades mencionadas anteriormente para Ar₁ y Ar₂ o
- Ar₁ representa una de las posibilidades anteriores y Ar₂ representa
 - ❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, alcoxi en C1-C4, ciano, carbonilamino eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4, guanilo, alquiltio en C1-C4, amino, alquilamino en C1-C4, dialquilamino en C1-C4 para cada grupo alquilo, nitro, alquilenamino o alquenilenoamino
 - ❖ Un núcleo heterocíclico mono o bi o tricíclico que tiene de 0 a 2 heteroátomos por ciclo siempre y cuando al menos un

heteroátomo esté presente en al menos un ciclo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquileo o alquenileno

o una de sus sales excluyendo el diclorhidrato de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinilo)amino]-triazina y de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazina.

11 – Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que cuando Ar_1 y Ar_2 son idénticos, Ar_1 y Ar_2 representan un grupo elegido entre los grupos 4-amino- o 4-metilamino- o 4-dimetilamino- quinolilo o quinolinio cuyo núcleo quinolinio es eventualmente sustituido por un grupo metilo.

12 – Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que R_1 y R_2 representan el hidrógeno.

13 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que A representa un grupo metililo.

14 - Compuestos según la reivindicación 10 que se caracterizan en que cuando Ar_1 y Ar_2 son diferentes

1. Ar_1 representa:

?

- Un motivo quinoleína sustituido por al menos un grupo $N(Ra)(Rb)$ en el cual Ra y Rb , idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi con cadena corta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y/o

- Una quinoleína que posee un átomo de nitrógeno bajo forma cuaternaria o
- Una benzamidina salvo el caso cuando A representa la dietilamina, el hidrógeno o un grupo amina o
- Una piridina pegada en posición -4 o fusionada con un grupo arilo o heteroarilo

2. Ar₂ representa:

- ❖ Un núcleo tal y como definido anteriormente pero diferente o
- ❖ Un núcleo fenilo eventualmente sustituido en meta o para por un grupo halógeno, metoxi, ciano, carbonilamino, guanilo, metiltio, amino, metilamino, dimetilamino, morfolino, alquilenamino o alquenilamino
- ❖ Un núcleo quinolina, benzimidazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, carbazol, quinazolina, quinoxalina eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo en C1-C4 o por grupos alquilenos o alquenileno

o una de sus sales excluyendo el diclorhidrato de la 2-amino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinilo)amino]-triazina y de la 2-amino-bis-4,6-(p-amidino-anilino)-triazina.

OTO!

15 – Compuestos según la reivindicación 10 elegidos entre

050!

- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-etil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-dimetilamino-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(1'-metil-6'-quinoleinio)amino]-triazina
- El triclorhidrato de dicloruro de 2-metilamino-bis-4,6-[(4'-metilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El clorhidrato de dicloruro de 2-amino-bis-4,6-[(9'-amino-10'-metil-2'-acridinio)amino]-triazina
- El dicloruro de 2-metiltio-bis-4,6-[(1'-metil-4'-amino-6'-quinaldinio)amino]-triazina
- El diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El diclorhidrato de N,N'-(4-amino-6-quinaldinil)urea
- El dioduro de N¹,N⁵- bis(7-cloro-1-metil-4-quinoleinio)pentano-1,5-diamina

- El triclorhidrato pentahidrato de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinil)amino]pirimidina
- El triclorhidrato dihidrato de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinil)biguanida

16 – Compuestos según la reivindicación 15 elegidos entre:

- El hidrato de 2-metiltio-bis-4,6-[(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino]-triazina
- El diclorhidrato dihidrato de 2-cloro-bis-4,6-(4'-dimetilamino-6'-quinaldinil)amino)-triazina,
- El 6-[4-(4-amino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metil-quinolin-6-ol
- La N6-[4-(4-dimetilamino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilo]-2-metil-quinolin-4,6-diamina
- La N6-[4-(4-amino-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-ilo]-2-metil-quinolin-4,6-diamina
- La N6-[4-(4-metoxi-2-metil-quinolin-6-ilamino)-6-metilsulfanil-[1,3,5]triazin-2-il]-4-metoxi-2-metil-quinolin-6-amina

 17 – Utilización de los compuestos de la reivindicación 10 como producto farmacéutico para uso humano.

?

18 – Asociaciones terapéuticas constituidas por un compuesto según la reivindicación 1 y por otro compuesto anticanceroso.

?

19 – Asociaciones según la reivindicación 18 que se caracterizan en que el compuesto anticanceroso se elige entre los agentes alquilantes, los derivados del platino, los agentes antibióticos, los agentes antimicrotúbulos, las antraciclinas, las topoisomerasas de los grupos I y II, las fluoropirimidinas, los análogos de citidina, los análogos de adenosina, las enzimas y compuestos varios tales y como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido transretinóico, la suramina, el irinotecano, el topotecano, la dexrazoxana, la amifostina, el herceptino así como las hormonas estrogénicas, androgénicas.

?

20 – Asociación terapéutica constituida por un compuesto según la reivindicación 1 y por radiaciones.

?

21 – Asociaciones según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 que se caracterizan en que cada uno de los compuestos o tratamientos se administra de manera simultánea, separada o secuencial.

652
65

ST 99049G

PATENTE DE INVENCION

DERIVADOS QUÍMICOS Y SU APLICACIÓN COMO AGENTE ANTITELOMERASA

AVENTIS PHARMA S.A.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con la terapia del cáncer y se refiere a nuevos agentes anticancerosos que poseen un mecanismo de acción muy especial. Esta invención también se refiere a nuevos compuestos químicos así como a su aplicación terapéutica para el hombre.

Folio 69
Folios 66, 67, 68

Folios 66, 67, 68
Folios
MS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

70
66

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02304981 02333830 Folios: 70
Fecha (REC): 2000-11-20 16:56:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 67,913
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825228	38,746,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 11457-201-001-7

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 52 []
- Resumen 65 []
- Comprobante de Pago 70 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
F Radicación : 03030901 00000223 Folios: 70
Fecha (RHO): 2023-11-28 16:56:17
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, DC

Doctor
EMILIO FERRERO

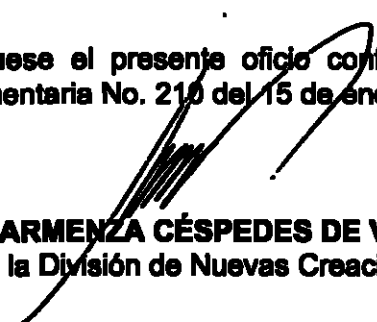
REFERENCIA:	Radicación No.	00-90981
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0626
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

5 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia