



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F.HOFFMANN-LA ROCHE AG. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio SUIZA

Departamento o Estado

Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza

Ciudad BASLE Teléfono 00941 61688 1111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Alexander Alanine, Serge Burner, Bernd Buettelmann, Marie-Paule Heitz, Neidhart, Georg Jaeschke, Emmanuel Pinard y René Wyler.

Identificación 5 Rue d Altkirch, -68400 Riedisheim, Francia; Rue de la Gendarmerie, F-68480 Durmenach-Ferrette, Francia; 14 Amselweg, D-79650 Schopfheim, Alemania; 9 Rue du Steinler, F-68220 Hagenthal le Bas, Francia; 82 Eulerstrasse, CH-4051 Basle, Suiza; 7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, Francia; 168 Brandschenkestrasse, CH-8002 Zuerich, Suiza.

Dirección

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " DERIVADOS I QUINOLIN-4-IL "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País EPO (32) Fecha 01-10-99 (31) No. Solicitud 99119539.7

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

01 ABR. 2001

A-61

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

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 S.I.C. 15.256

☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia dela primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

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

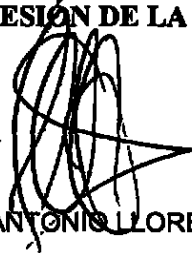
☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

☒

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

FIRMA

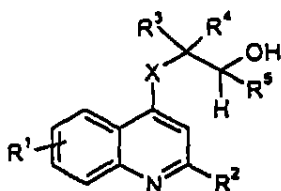


NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

El invento se refiere a compuestos de la fórmula



en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo inferior-amino, di-alquil-amino inferior o halógeno;

R² es fenilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, trifluorometilo, amino, alquil-amino inferior o di-alquil-amino inferior, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, naftalen-2-ilo, indan-5-ilo, alquilen-fenilo inferior, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, alquil-fenilo inferior, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo o tiofen-3-ilo;

R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -CH₂OH o -CH₂NR⁶R⁷;

R⁶ y R⁷ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-fenilo, cicloalquilo, -(CH₂)_m-morfolinilo o forman junto con el átomo de N un anillo saturado con 4-6 átomos de C; , ,

n es 0-3;

m es 2 - 3;

X es -NR⁸- u -O-; o

X y R⁵ son, conjuntamente, >N(CH₂)₂-; o

X y R³ son, conjuntamente, >N(CH₂)₃-; y

R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, con la excepción de los siguientes compuestos

(6-cloro-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol;
(6-metil-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol;
(6-metoxi-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol; y
(8-metoxi-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol;

los cuales pueden ser empleados para el tratamiento de enfermedades, que se relacionan con los receptores específicos de los receptores NMDA .

rior

ES

Certificado d

Los poderes i

Recibo de la

Recibo de la

Si se reivindi

Copia dela p

Traducción o

Si se reivindi

Copia certifi

Nota: Debe p

Traducción S

Capítulo des

Dibujos, plar

Capítulo reiv

Tarjeta archi

Tarjeta archi

Extracto para

Arte final 12

Otros Docun

Nota: Anexo

SOLICITC

FIRMA

NOMBR

NIT : 80017608

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00073351 00000000 Folios: 77
Fecha (MM): 2000-09-27 16:23:54
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 57,635
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PASO	Vr. PASO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2878303	5,333,800.00

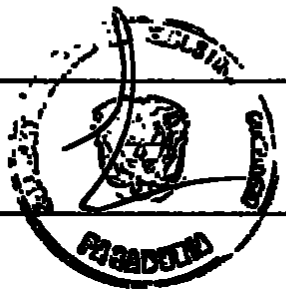
***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

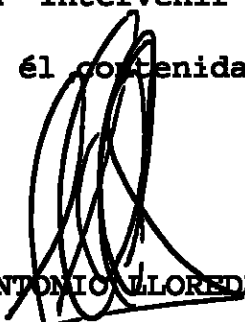
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



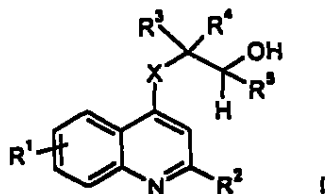
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

El invento se refiere a compuestos de la fórmula



en donde

- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo inferior-amino, di-alquil-amino inferior o halógeno;
- R² es fenilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, trifluorometilo, amino, alquil-amino inferior o di-alquil-amino inferior, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, naftalen-2-ilo, indan-5-ilo, alquilen-fenilo inferior, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, alquil-fenilo inferior, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo o tiofen-3-ilo;
- R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo inferior;
- R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, -CH₂OH o -CH₂NR⁶R⁷;
- R⁶ y R⁷ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-fenilo, cicloalquilo, -(CH₂)_m-morfolinilo o forman junto con el átomo de N un anillo saturado con 4-6 átomos de C; ,
- n es 0-3;
- m es 2 - 3;
- X es -NR⁸- u -O-; o
- X y R⁵ son, conjuntamente, >N(CH₂)₂-; o
- X y R³ son, conjuntamente, >N(CH₂)₃-; y
- R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;
- y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,

con la excepción de los siguientes compuestos

(6-cloro-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol;

(6-metil-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol;

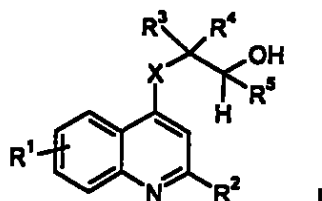
(6-metoxi-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol; y

(8-metoxi-2-fenil-4-quinolinil) - (+) - 2-aminobutanol;

los cuales pueden ser empleados para el tratamiento de enfermedades, que se relacionan con los receptores específicos de los receptores NMDA.

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general

5



en donde

- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxi-
 10 droxilo, amino, nitro, ciano, alquil-amino inferior, di-alquil-amino inferior o halógeno;
 R² es fenilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, trifluorometilo, amino, alquil-amino inferior o di-alquil-amino inferior,
 15 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, naftalen-2-ilo, indan-5-ilo, alquilen-fenilo inferior, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, alquil-fenilo inferior, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo o tiofen-3-ilo;
 20 R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo inferior;
 R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -CH₂OH o -CH₂NR⁶R⁷;
 R⁶ y R⁷ son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo
 25 inferior, -(CH₂)_n-fenilo, cicloalquilo, -(CH₂)_m-morfolinilo o forman junto con el átomo de N un anillo saturado con 4-6 átomos de C;
 n es 0-3;

m es 2 - 3;

X es -NR⁸- u -O-; o

X y R⁵ son, conjuntamente, >N(CH₂)₂-; o

X y R³ son, conjuntamente, >N(CH₂)₃-; y

5 R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos específicos siguientes no están abarcados por los compuestos de la fórmula I, los cuales se describen en Indian Journal of Chemistry, Vol. 35B, 1996, 871-873 y que tienen
10 una actividad antibacteriana.

(6-cloro-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol;

(6-metil-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol;

(6-metoxi-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol; y

(8-metoxi-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol;

15 Los compuestos de fórmula I y sus sales se distinguen por valiosas propiedades terapéuticas. Los compuestos del presente invento son bloqueadores selectivos de NMDA (N-metil-D-aspartato)-receptor-subtipo, que tienen una función clave en la modulación de actividad y plasticidad neuronal que los hace
20 actores clave en procesos de inducción que son fundamentales en el desarrollo de CNS incluyendo el aprendizaje y formación de la memoria.

Bajo condiciones patológicas de formas agudas y crónicas de sobreactivación de neurodegeneración de receptores de NMDA
25 es un evento clave para disparar la muerte celular neuronal. Los receptores de NMDA están constituidos por miembros de dos familias de subunidades, o sea NR-1 (8 variantes diferentes de unión) y NR-2 (A a D) que se originan de genes diferentes.

Miembros de las dos familias de subunidades muestran una distribución distinta en diferentes áreas del cerebro. Las combinaciones heteroméricas de miembros NR-1 con diferentes subunidades NR-2 resulta en aceptores de NMDA, exhibiendo
5 diferentes propiedades farmacológicas. Posibles indicaciones terapéuticas para bloqueadores específicos de subtipos receptores de NMDA incluyen formas agudas de neurodegeneración causado por, por ejemplo, infarto o trauma cerebral; formas crónicas de neurodegeneración tal como enfermedad de Alzheimer,
10 enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica) y neurodegeneración asociada con infecciones bacteriales o virales y en adición dolor crónico y agudo.

Objetos del invento son los compuestos de la fórmula I y
15 sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos de fórmula I y sus sales, medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable respectiva, la preparación de estos medicamentos y el empleo de los
20 compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo antes referido y, respectivamente, para la preparación de los medicamentos correspondientes.

25 El presente invento abarca mezclas racémicas y todos sus enantiómeros correspondientes.

Las definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Como aquí se utiliza el término "alquilo inferior" denota un grupo de alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, fluoro y bromo.

El término "alcoxilo inferior" denota un grupo en donde el radical de alquilo es como se ha definido antes.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarcan sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metan-sulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en el alcance del presente invento son aquellos en donde X es -NH- y R⁵ es hidrógeno, -CH₂NH₂, -CH₃ o -CH₂OH. Estos son los compuestos siguientes:

2-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino)-etanol,

(RS)-1-amino-3-(2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol,

(RS)-1-amino-3-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,

S(+)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,

2-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-ilamino]-etanol,

- (S)-1-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,
2-(7-metil-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-etanol,
(S)-1-[2-(3-cloro-4-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,
5 (RS)-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol,
(RS)-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol,
10 (RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,
2-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-etanol,
(RS)-1-amino-3-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol o
15 (RS)-1-amino-3-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol.

Los compuestos del presente invento, en donde X es -O- y R⁵ es -CH₂NHCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH(CH₃)₂ o -CH₂NH-cicloalquilo, son adicionalmente preferidos, por ejemplo los compuestos
20 siguientes:

- (RS)-1-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol,
(RS)-1-amino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,
(RS)-1-isopropilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,
25 (RS)-1-ciclopentilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,
(RS)-1-isopropilamino-3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-metilamino-3-(2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-ciclobutilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-3-metilamino-
propan-2-ol,

5 (RS)-1-metilamino-3-(7-metil-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-
ol,

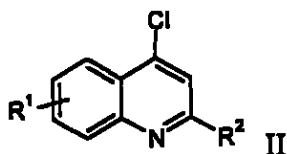
(RS)-1-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-
propan-2-ol,

(RS)-1-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-3-metil-
10 amino-propan-2-ol o

(RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-iloxi]-3-metil-
amino-propan-2-ol.

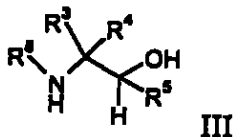
Los compuestos antes citados de la fórmula I pueden
prepararse de conformidad con el invento

15 a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



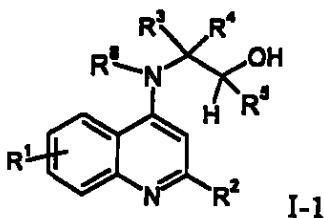
con una amina de la fórmula

20



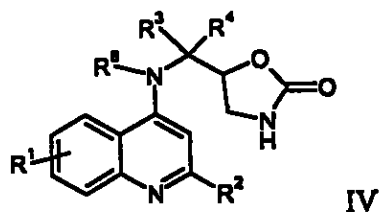
a un compuesto de la fórmula

25

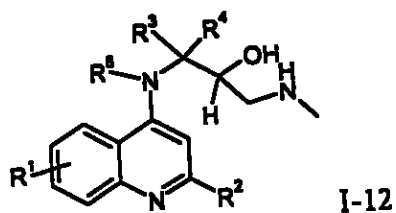


en donde R^1 - R^5 y R^8 tienen el significado antes indicado, o

b) reduciendo un compuesto de la fórmula

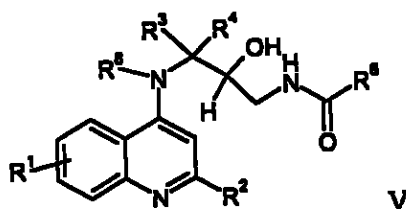


con un agente reductor a un compuesto de la fórmula



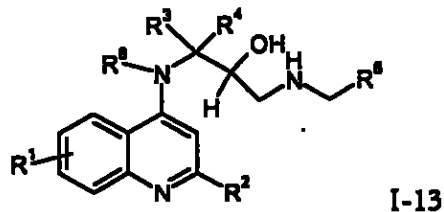
15 en donde R^1 - R^4 y R^8 tienen el significado antes
indicado,
o bien

c) reduciendo un compuesto de la fórmula



en donde R^1 - R^4 tienen el significado antes indicado y R^6
es alquilo inferior-fenilo, alquilo inferior-morfolino o alquilo
inferior,

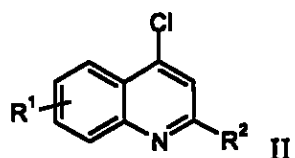
25 a un compuesto de la fórmula



o bien

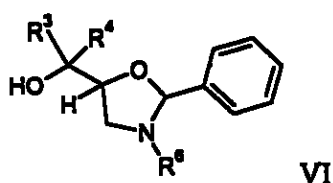
d) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

5



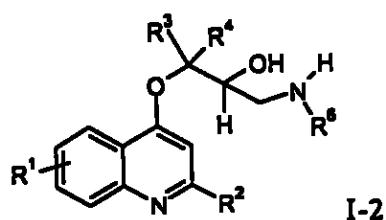
con un compuesto de la fórmula

10



a un compuesto de la fórmula

15

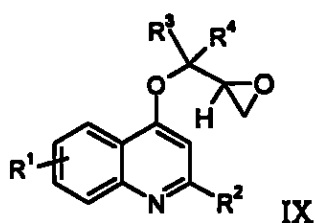


en donde R¹ - R⁴ y R⁶ tienen el significado antes
20 indicado,

o bien

e) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

25

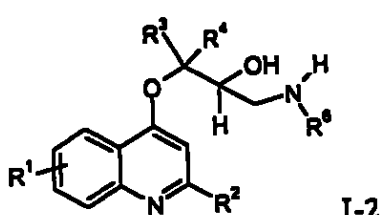


con un compuesto de la fórmula



a un compuesto de la fórmula

5



en donde $R^1 - R^4$ y R^6 tienen el significado antes
indicado, o,

si se desea, modificando uno o mas sustituyentes dentro
10 de las definiciones antes indicadas, o

si se desea, convirtiendo el compuesto de fórmula I
obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

A continuación se describe con mayor detalle la
preparación de los compuestos de la fórmula I:

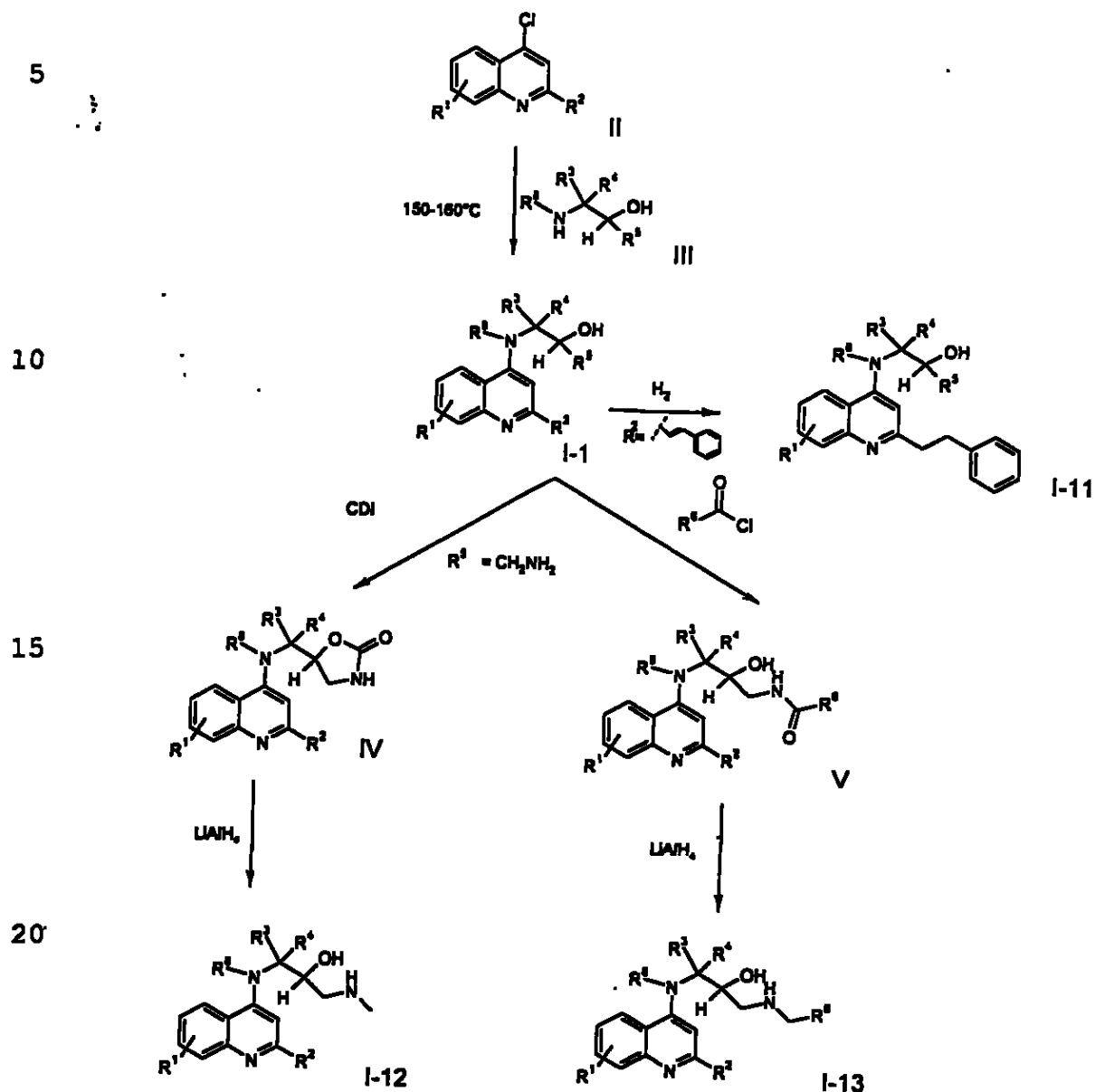
15

20

25

1. Preparación de compuestos de la fórmula I, en donde X es $-NR^8-$;

Esquema 1

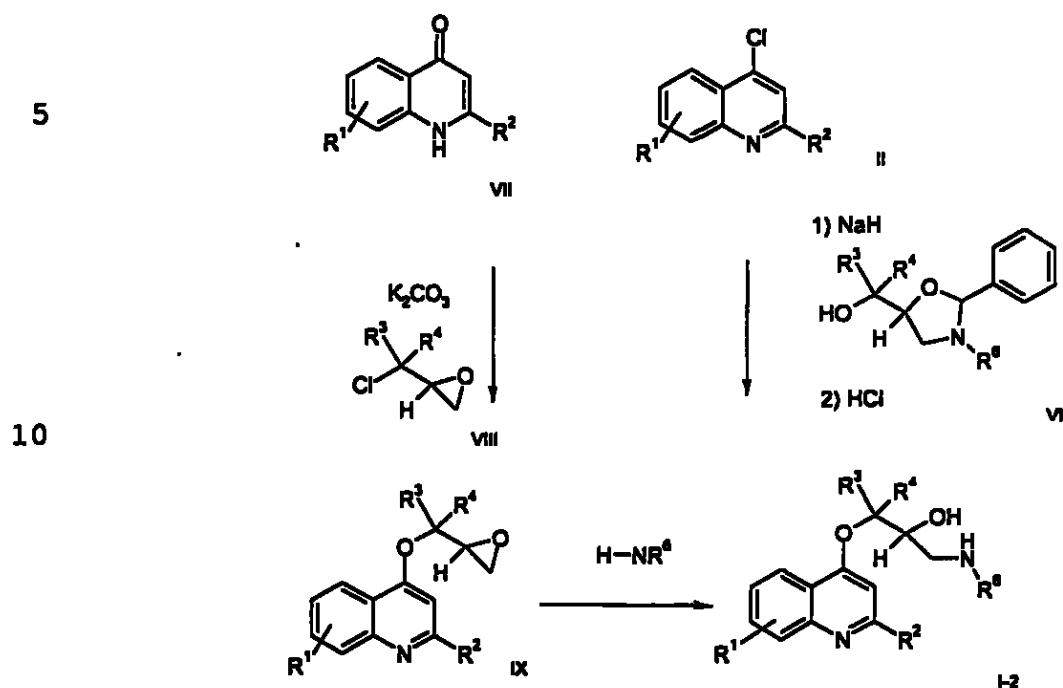


El grupo amino en posición 4 se introduce utilizando procedimientos conocidos¹, por ejemplo mediante reacción a 150°C de una 4-cloro-quinolina correspondiente con una amina primaria o secundaria utilizando la amina pura como disolvente (esquema 1).

¹Field, G.F.; Zally, W.J. (Haffmann-La Roche, Inc., USA).US 4560692

2. Preparación de compuestos de fórmula I, en donde X es -O-:

Esquema 2



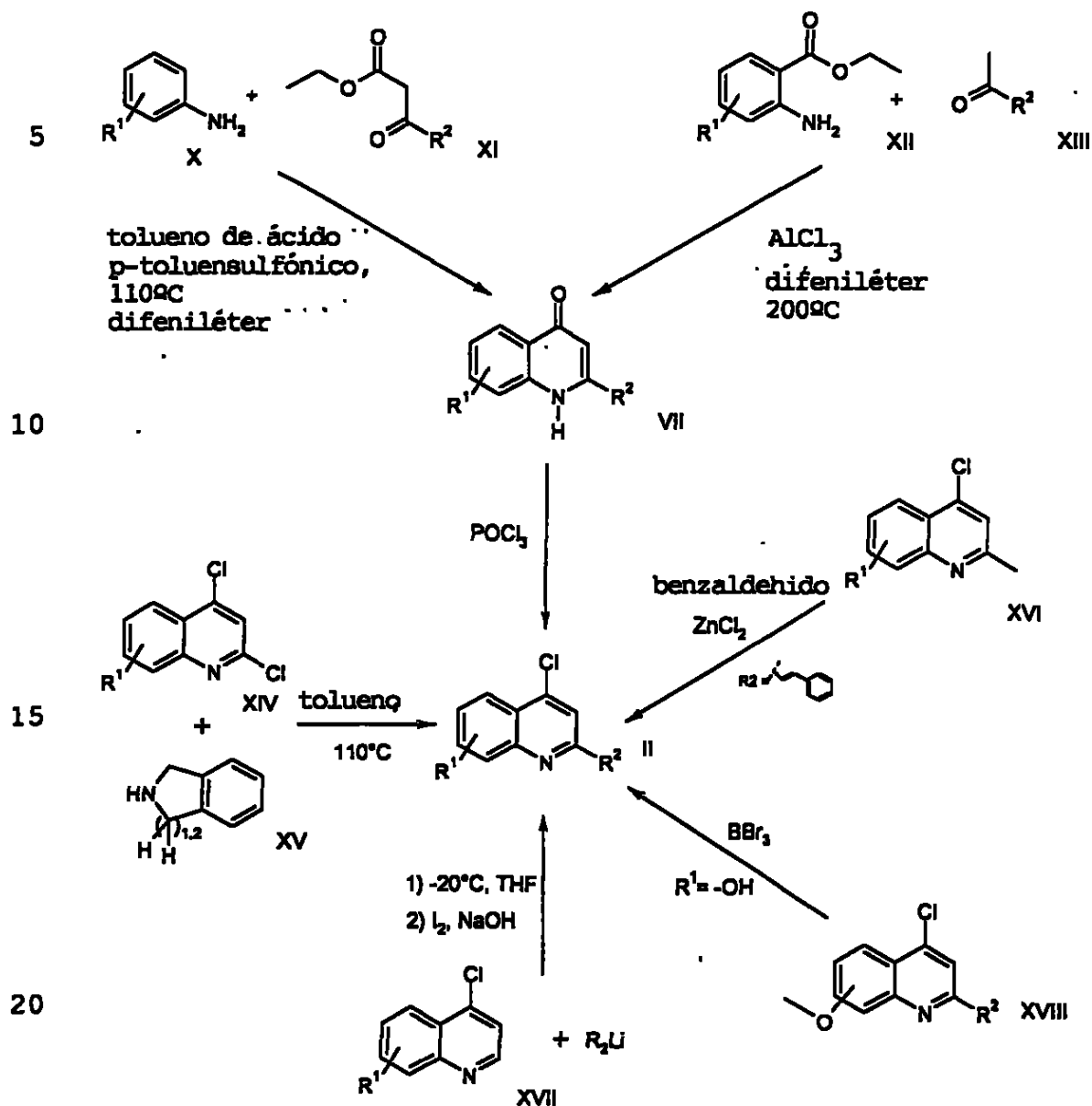
Los compuestos se obtuvieron utilizando procedimientos conocidos haciendo reaccionar una amina con un epóxido o haciendo reaccionar una oxazolidina con una 4-cloro-quinolina en presencia de hidruro sódico². Se prepararon epóxidos utilizando un procedimiento conocido haciendo reaccionar una quinolin-4-ona con un cloro epóxido³ (esquema 2).

²Baldwin, J.J.; Lumma, W.C., Jr.; Lundell, G.F.; Ponticello, G.S.; Raab, A. W.; Engelhardt, E.L.; Hirschmann, R.; Sweet, C. S.; Scriabine, A.; J. Med. Chem. (1979), 22(11), 1284-1290.

25 ³Asthana, P.; Prasad, M.; R.; R., Shri N.; Indian J. Chem. Sect. B; 26; 1987; 330-334

3. Preparación de los intermedios de la fórmula II

Esquema 3



se prepara 2-amino-4-cloro-quinolina haciendo reaccionar 2,4-dicloro-quinolina con una dialquilamina en tolueno en reflujo. Esta reacción resultó ser completamente regioselectiva (esquema 3).

Preparación de 2-alkil; 2-aril o 2-heteroaril-4-cloro-quinolinas (esquema 3):

se utiliza procedimientos conocidos:

- adicionando un aril o heteroaril litio a una 4-cloro-2-insustituída-quinolina seguido de tratamiento con un oxidante como yodo¹

5 - convirtiendo una quinolin-4-ona en el derivado 4-cloro correspondiente en presencia de un agente clorante como oxícloruro de fósforo¹

Preparación de 2-estiril-4-cloro-quinolinas (esquema 3):

10 Con procedimiento conocido se utiliza reacción de una 2-metil-4-cloro-quinolina con benzaldehído².

Preparación de hidroxí-4-cloro-quinolinas (esquema 3):

Mediante reacción de metoxí sustituido-4-cloro-quinolina con BBr₃.

¹Field, G.F.; Zally, W.J. (Hoffmann-La Roche, Inc., USA).

15 US 4560692

²I.G. Farbenind.; DE 440008

Preparación de quinolin-4-onas (esquema 3):

Se utilizan procedimientos conocidos

- mediante condensación de una anilina con un beta-cetoéster⁴ o

20 - mediante condensación de derivados de ácido antranílico y aceto fenonas⁵.

⁴Hauser, C.R.; Reynolds, G.A.; J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2402; Hauser, C.R.; Murray, J. G.; J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2851.

25 ⁵Jones G.; *Quinolines*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol 32, Wiley, New Kork, 1977, 181-191, 195-207

De conformidad con métodos que son conocidos de por sí y familiares a cualquier experto en el arte pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de

ácido de compuestos de la fórmula I son especialmente bien apropiadas para uso farmacéutico.

En los esquemas 1 - 3 se describen procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I, a partir de compuestos conocidos, a partir de productos comerciales o a partir de compuestos, que pueden prepararse en forma convencional.

La preparación de compuestos de fórmula I se describe con mayor detalle en los ejemplos operativos 1-103.

10 Como se ha indicado antes los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacodinámicas valiosas. Son bloqueadores selectivos de subtipos receptores del NMDA, que tienen una función clave en modular actividad y plasticidad neuronal que
15 los hace actores clave en procesos de inducción que son fundamentales en el desarrollo de CNS, así como aprendizaje y formación de la memoria.

Los compuestos se investigaron de conformidad con la prueba que se ofrece a continuación.

20 Unión 3H-Ro 25-6981 (Ro 25-6981 es $[R-R^*, S^*]$)-alfa-(4-hidroxifenil)-beta-metil-4-(fenil-metil)-1-piperidin propanol).

Se utilizaron ratas albino macho Füllinsdorf con un peso entre 150-200 g. Se prepararon membranas mediante homogenización del cerebro en conjunto menos cerebelo y medulla oblongata con un Polytron (10.000 rpm, 30 segundos), en 25 volúmenes de 50 mM de Tris-HCl 50 frío, 10 mM de EDTA, tampón pH 7,1. Se centrifugó el homogenato a 48.000 g durante 10 minutos a 4°C. Se resuspendió la pella utilizando el Polytron en el

mismo volumen de tampón y se incubó el homogenato a 37°C durante 10 minutos. Después de centrifugación se homogenizó la pella en el mismo tampón y se congeló a -80°C durante por lo menos 16 horas pero no mas de 10 días. Para el ensayo de unión se
5 descongeló a 37°C, centrifugó y se lavó la pella tres veces como antes en un Tris-HCl 5 mM, tampón frio pH 7,4. La pella final se resuspendió en el mismo tampón y se utilizó a una concentración final de 200 mg de proteína/ml.

Los experimentos de unión 3H-Ro 25-6981 se llevaron a
10 cabo utilizando un tampón pH 7,4 Tris-HCl 50 mM. Para experimentos de desplazamiento se utilizó 5 nM de 3H-RO-6981 y se midió la unión no especifica utilizando 10 mM de tetrahidroisoquinolina y usualmente asciende al 10% del total. El tiempo de incubación fue de 2 horas a 4°C y el ensayo se
15 detuvo por filtración sobre filtros de fibra de vidrio Whatmann GF/B (Unifilter-96, Packard, Zürich, Suiza). Se lavaron los filtros 5 veces con tampón frio. La radioactividad sobre el filtro se contó sobre un contador de escintilación de microplaca Packard Top-count después de la adición de 40 mL de microscint
20 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza).

Los efectos de los compuestos se midieron utilizando un mínimo de 8 concentraciones y se repitió por lo menos una vez. Los valores normalizados agrupados se analizaron utilizando un programa de cálculo de regresión no lineal que proporcionó CI₅₀
25 con sus relativos límites de confianza superior e inferior del 95% (RS1, BBN, USA).

El IC₅₀ (μM) de los compuestos preferidos probados de conformidad con los métodos antes citados se encuentran en la gama de alrededor de 0,01 - 0,15.

En la Tabla que sigue se ofrecen algunos IC₅₀ (μM) para
5 compuestos preferidos:

Compuesto	IC ₅₀ (μM)
clorhidrato de (RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol	0,03
clorhidrato de 2-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolin-4-ilamino]-etanol	0,04
clorhidrato de (RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-3-metilamino-propan-2-ol	0,058
clorhidrato de (RS)-3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol	0,066
clorhidrato de 2-([2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-metil-amino)-etanol	0,13

Los compuestos de fórmula I y sus sales, como aquí se ha descrito, pueden incorporarse en formas de dosificación farmacéuticas corrientes, por ejemplo, para aplicación oral o
10 parenteral con los materiales coadyuvantes farmacéuticos usuales, por ejemplo materiales de vehículos inertes orgánicos o inorgánicos, tal como, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles y similares. Los preparados farmacéuticos

pueden utilizarse en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, supositorios, cápsulas o en forma líquida, por ejemplo como soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden adicionarse materiales coadyuvantes farmacéuticos e incluyen conservantes, estabilizantes, humectantes o agentes emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o para actuar como tampones. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias terapéuticamente activas.

Las dosis pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán, evidentemente, a las exigencias individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral la dosis se encuentra en la gama de alrededor de 0,1 mg por dosis a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I, si bien el límite superior puede también excederse cuando se considere indicado.

Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento con mayor detalle. Sin embargo no tienen por objeto limitar su alcance en modo alguno. Todas las temperaturas se ofrecen en grados celsius.

20 Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-etanol

Se mezcló 4-cloro-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina (0,5 g, 1,7 mmol) y etanolamina (0,61 ml, 10,2 mmol) y se calentó a 150-160°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se adicionó agua (20 ml). Después de decantación de agua se disolvió el residuo gomoso en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el

disolvente. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1 luego 4:1) para proporcionar una espuma blanca que se disolvió en MeOH (5 ml). Se adicionó HCl-Et₂O para proporcionar clorhidrato de 2-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-etanol (0,16 g, 27%) en forma de un sólido blanco, punto de fusión 130-140°C y MS: m/e = 320,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se prepararon los compuestos del ejemplo 2 al ejemplo 74.

10 Ejemplo 2

Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 264-272°C y MS: m/e = 308,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), a partir de 4-cloro-2-p-tolil-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

15 Ejemplo 3

Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 260-264°C y MS: m/e = 324,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 4

Clorhidrato de S(+)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

25 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 226-227°C $[\alpha]_D^{20} = 18,1^\circ$ (c = 0,1, metanol) y MS:m/e = 309,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 5

Clorhidrato de 2-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-ilamino]-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 233-238°C y MS: m/e = 309,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 6

Clorhidrato de (S)-1-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 266-267°C $[\alpha]_D^{20} = 12,6^\circ$ (c = 0,29, metanol) y MS:m/e = 322 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 7

Clorhidrato de 2-(7-metil-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 260-263°C y MS: m/e = 293,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-7-metil-2-p-tolil-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 8

Clorhidrato de (S)-1-[2-(3-cloro-4-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 249-252°C y MS: m/e = 326 (M^+), a partir de 4-cloro-4-metil-fenil)-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 9

(RS)-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 349 (M⁺), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 10

- 5 Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 265-275°C y MS: m/e = 348 (M⁺), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

10 Ejemplo 11

- Clorhidrato de 2-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-etanol

- 15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 244-245°C y MS: m/e = 325,3 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 12

- Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

- 20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 190-205°C y MS: m/e = 353 (M⁺), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 13

- Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

- 25 Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 337 (M⁺), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-p-tolil-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 14

Clorhidrato de (S)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión 189-
5 192°C, MS: m/e = 323,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 15

Fumarato de (E)-(RS)-3-(2-estiril-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

10 Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión 220-222°C y MS: m/e = 321,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-estiril-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 16

Clorhidrato de 2-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-etanol

15 Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión y MS: m/e = 294 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-fenil-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 17

Clorhidrato de 2-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-etanol

20 Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión 211-213°C, MS: m/e = 294 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 18

Clorhidrato de 2-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolin-4-ilamino]-etanol

25 Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión 250-252°C y MS: m/e = 319,4 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 19

Clorhidrato de (S)-1-(7-metil-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

- 5 Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión 264-267°C, MS: m/e = 307,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-7-metil-2-p-tolil-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 20

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(3-cloro-4-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

10

Se preparó compuesto del epígrafe, punto de fusión 230-231°C y MS: m/e = 343,1 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 21

15 Clorhidrato de (S)-1-(2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 280-281°C, $[\alpha]_D^{20} = +17,0^\circ$ (c = 0,43, metanol) y MS: m/e = 292 (M^+), a partir de 4-cloro-2-p-tolil-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

20 Ejemplo 22

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 216-218°C y MS: m/e = 324 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 23

25 Clorhidrato (RS)-1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 269-271°C y MS: m/e = 358,1 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 24

5 Clorhidrato de 2-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 254-255°C y MS: m/e = 309,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-p-tolil-quinolina y etanolamina

Ejemplo 25

10 Clorhidrato de (S)-1-[2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 249-251°C y MS: m/e = 342 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-quinolina y (S(+)-1-amino-2-propanol.

15 Ejemplo 26

Clorhidrato de 2-(2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 274-276°C y MS: m/e = 278 (M^+), a partir de 4-cloro-2-p-tolil-quinolina y etanolamina.

20 Ejemplo 27

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(3,4-dimetil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 248°C y MS: m/e = 322 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dimetil-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 28

clorhidrato de (RS)-3-(2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 255-257°C y MS: $m/e = 308$ (M^+), a partir de 4-cloro-2-p-tolil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 29

- 5 Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 184-186°C y MS: $m/e = 323$ (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-fenil-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

10 Ejemplo 30

- Clorhidrato de (RS)-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

- 15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 210-230°C y MS: $m/e = 348$ (M^+), a partir de 4-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 31

- Clorhidrato de (S)-1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

- 20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 236-242°C y MS: $m/e = 321,3$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 32

- 25 Clorhidrato de (RS)-3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 267-270°C y MS: $m/e = 336$ (M^+), a partir de 4-cloro-2-(2,3-

dihidro-benzofuran-5-il)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 33

5 Clorhidrato de (S)-1-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 139-141°C, $[\alpha]_D^{30} = +19,7^\circ$ (c = 0,5, metanol) y MS: m/e = 308 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-fenil-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

10 Ejemplo 34

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 166-171°C y MS: m/e = 338 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 35

Clorhidrato de (RS)-3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 218-222°C y MS: m/e = 325,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-fenil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 36-

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

25 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 234-236°C y MS: m/e = 362 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 37

Clorhidrato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-etanol

5 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 271-272°C y MS: m/e = 328 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 38

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

10 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 205-210°C y MS: m/e = 358 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 39

Clorhidrato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-quinolin-4-ilamino]-etanol

15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 262-264°C y MS: m/e = 299,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 40

Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 230-240°C y MS: m/e = 362,1 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 41

25 Clorhidrato de 2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 268-270°C y MS: m/e = 363,0 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-7-metoxi-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 42

- 5 Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 230-233°C y MS: m/e = 391 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-7-metoxi-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

10 Ejemplo 43

Clorhidrato de (R)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-pirrolidin-3-ol

- 15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 266-267°C y MS: m/e = 321,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y (R)-3-hidroxi-pirrolidina.

Ejemplo 44

Diclorhidrato de (RS)-1-amino-3-[[2-(4-clorofenil)-4-quinolinil]amino]-2-propanol

- 20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 283-287°C y MS: m/e = 328,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 45

Clorhidrato de (RS)-3-(2-croman-6-il-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

- 25 Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 351,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-croman-6-il-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 46

Clorhidrato de 2-{[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-metil-amino}-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 201-204°C y MS: m/e = 309,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y 2-(metilamino)-etanol.

Ejemplo 47

Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(2-naftalen-2-il-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 288-291°C y MS: m/e = 343 (M^+), a partir de 4-cloro-2-naftalen-2-il-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

Ejemplo 48

Clorhidrato de (RS)-3-(2-indan-5-il-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 157-160°C y MS: m/e = 334 (M^+), a partir de 4-cloro-2-indan-5-il-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 49

Clorhidrato de 2-(7-metil-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 234-236°C y MS: m/e = 278 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metil-2-fenil-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 50

Clorhidrato de (R)-(1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-pirrolidin-2-il)-metanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 148-160°C, $[\alpha]_D^{20} = -62,6^\circ$ (c = 0,51, metanol) y MS: m/e =

334 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y D-prolinol.

Ejemplo 51

Clorhidrato de 2-(8-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-etanol

5 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 205-209°C y MS: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-8-metoxi-2-fenil-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 52

Clorhidrato de 2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolin-4-ilamino]-
10 etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 256-258°C y MS: $m/e = 333,1$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolina y etanolamina

Ejemplo 53

15 Clorhidrato de (RS)-1-dimetilamino-3-[2-(4-metoxi-fenil)-
quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 226-228°C y MS: $m/e = 352,3$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y (RS)-1-amino-3-dimetilamino-propan-2-
20 ol.

(RS)-1-amino-3-dimetilamino-propan-2-ol es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: I.G. Farbenind. DE 479354.

Ejemplo 54

25 Clorhidrato de (RS)-3-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolin-4-
ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 295-301°C y MS: m/e = 336,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propan-diol.

Ejemplo 55

- 5 Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 291-294°C y MS: m/e = 294,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

10 Ejemplo 56

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

- 15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 243-247°C y MS: m/e = 362 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-trifluorometil-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 57

Clorhidrato de (S)-1-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

- 20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 251-252°C, $[\alpha]_D^{20} = +20,3$ (c = 0,43, metanol) y MS: m/e = 278 (M^+), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 58

Clorhidrato de (RS)- y (SR)-3-[2-[(RS)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

- 25 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 212-218°C y MS: m/e = 348 (M^+), a partir de (RS)-4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 59

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(4-cloro-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión
5 232-236°C y MS: m/e = 328 (M^+), a partir de 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 60

Clorhidrato de 2-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-etanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión
10 258-260°C y MS: m/e = 264 (M^+), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 61

Clorhidrato de (RS)-3-(8-metoxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 110-116°C y MS: m/e = 325,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-8-metoxi-2-fenil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 62

Clorhidrato de (RS)-3-(7-hidroxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 267-268°C y MS: m/e = 310 (M^+), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolin-7-ol y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 63

25 Clorhidrato de (RS)-3-(2-benzofuran-2-il-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 263-265°C, y MS:m/e = 335,2 ($M+H^+$), a partir de 2-benzofuran-2-il-4-cloro-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 64

5 Clorhidrato de (RS)-3-(2-m-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 208-215°C, y MS: m/e = 309,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-m-tolil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

10 Ejemplo 65

(RS)-1-amino-3-[[2-(4-clorofenil)-4-quinolinil]amino]-2-propanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 283-287°C, y MS: m/e = 328,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-quinolina y 1,3-diamino-2-propanol.

15 Ejemplo 66

Clorhidrato de (S)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-il]-pirrolidin-3-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 270-271°C, y MS: m/e = 321,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y (S)-3-hidroxipirrolidina.

Ejemplo 67

Clorhidrato de (RS)-3-[2-(4-dimetilamino-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 250-260°C, y MS: m/e = 338,2 ($M+H^+$), a partir de [4-(4-cloro-quinolin-2-il)-fenil]-dimetil-amina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 68

Clorhidrato de (RS)-3-(6-hidroxi-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

5 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 303-304°C, y MS: m/e = 310 (M⁺), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolin-6-ol y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 69

Clorhidrato de (RS)-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol.

10 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 225-227°C, y MS: m/e = 295,3 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 70

Clorhidrato de (RS)-1-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 251-253°C, y MS: m/e = 279,2 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolina y (RS)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 71

Clorhidrato de R(+)-1-(2-fenil-quinolin-4-il)-pirrolidin-3-ol

20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 291-293°C, [alfa]_D²⁰ = +54,4° (c = 0,11, metanol), y MS: m/e = 291,2 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-2-fenil-quinolina y (R)-3-hidroxipirrolidina.

Ejemplo 72

25 clorhidrato de (RS)-3-(2-benzo[b]tiofen-2-il-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 253-255°C, y MS: m/e = 386 (M+H⁺), a partir de 2-benzo[b]tiofen-2-il-4-cloro-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 73

- 5 Clorhidrato de (RS)-3-(7-cloro-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 234-236°C, y MS: m/e = 328 (M+H⁺), a partir de 4,7-dicloro-2-fenil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

10 Ejemplo 74

- Clorhidrato de (RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-3-piperidin-1-il-propan-2-ol

- 15 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 269-272°C, y MS: m/e = 392,3 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina y (RS)-1-amino-3-piperidin-1-il-propan-2-ol

(RS)-1-amino-3-piperidin-1-il-propan-2-ol es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: I.G. Farbenind.; DE 479354.

20 Ejemplo 75

- Clorhidrato de (RS)-3-(2-fenetil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

- 25 Se disolvió (E)-(RS)-3-(2-estiril-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol (0,23 g, 0,718 mmol) en MeOH (25 ml) y se acidificó con HCl/Et₂O. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 2 horas en presencia de Pd/C al 10% (0,02 g) bajo una presión atmosférica de hidrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró el catalizador, y se

concentró el filtrado. La adición de EtOH proporcionó clorhidrato de (RS)-3-(2-fenetil-quinolin-4-ilaminino)-propan-1,2-diol (0,075 g, 29%) en forma de un sólido amarillo claro, punto de fusión 143-145°C, MS: m/e = 323,3 (M+H⁺).

- 5 Siguiendo el método del ejemplo 75 se preparó el compuesto del ejemplo 76.

Ejemplo 76

Clorhidrato de (RS)-3-(6-amino-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol

- 10 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 239-241°C, MS: m/e = 309 (M⁺), a partir de clorhidrato de (RS)-3-(6-nitro-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol.

Se preparó clorhidrato de (RS)-3-(6-nitro-2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-1,2-diol de conformidad con el
15 procedimiento general descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-cloro-6-nitro-2-fenil-quinolina y (RS)-3-amino-1,2-propandiol.

Ejemplo 77

Clorhidrato de (RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-3-metilamino-propan-2-ol

- 20 Se adicionó a gotas (RS)-5-([2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-metil)-oxazolidin-2-ona (0,1 g, 0,286 mmol) en THF (3 ml) a una suspensión de LiAlH₄ (0,054 g, 1,43 mmol) en THF a 0°C. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional durante 1 hora, se enfrió hasta 0°C, se trató sucesivamente con H₂O (50 μ
25 l), H₂O (150 μl), se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1, luego 4:1 + 1% de NH₃ acuoso) para proporcionar un aceite que se disolvió en MeOH. Se adicionó HCl-Et₂O para proporcionar clorhidrato de

(RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-3-metilaminopropan-2-ol (0,085 g, 72%) en forma de una espuma blanca, MS: m/e = 337 (M^+).

Siguiendo el método general del ejemplo 77 se prepararon los compuestos del ejemplo 78 al ejemplo 82.

Ejemplo 78

Clorhidrato de (RS)-1-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 352,2 ($M+H^+$), a partir de (RS)-5-[(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 79

Clorhidrato de (RS)-1-[2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 372,2 ($M+H^+$), a partir de (RS)-5-[(2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona

Ejemplo 80

Clorhidrato de (RS)-1-metilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 256-259°C MS: m/e = 307 (M^+), a partir de (RS)-5-[(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 81

(RS)-1-fenetilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 398 ($M+H^+$), a partir de (RS)-B-[2-hidroxi-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propil]-2-fenil-acetamida.

Ejemplo 82

Clorhidrato de (RS)-1-(3-fenil-propilamino)-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epigrafe, MS: m/e = 412,3 (M+H⁺), a partir de (RS)-N-[2-hidroxi-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propil]-3-fenil-propionamida.

Ejemplo 83

Clorhidrato de (RS)-1-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol

Se sometió a reflujo durante 1,2 hora en presencia de una solución al 33% de metilamina en EtOH (0,4 ml, 33 mmol) (RS)-7-metoxi-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina (0,2 g, 0,65 mmol) en MeOH (4 ml). Se concentró la mezcla reaccional y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1 luego 4:1 + NH₃ acuoso al 1%) para proporcionar una espuma que se disolvió en MeOH. Se adicionó HCl-Et₂O para proporcionar clorhidrato de (RS)-1-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol (0,120 g, 45%) en forma de un sólido blanco, punto de fusión 178-185°C, MS: M/e = 338 (M⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 83 se prepararon los compuestos del ejemplo 84 al ejemplo 95.

Ejemplo 84

Clorhidrato de (RS)-1-amino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epigrafe, punto de fusión 175-178°C, MS: m/e = 294 (M⁺), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina y una solución al 25% de NH₃ en H₂O.

Ejemplo 85

Clorhidrato de (RS)-1-isopropilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión
5 109-111°C, MS: m/e = 337,2 ($M+H^+$), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina e isopropilamina.

Ejemplo 86

Clorhidrato de (RS)-ciclopentilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

10 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 109-111°C, MS: m/e = 363,2 ($M+H^+$), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina y ciclopentilamina.

Ejemplo 87

Clorhidrato de (RS)-1-isopropilamino-3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 115-125°C, MS: m/e = 366 (M^+), a partir de (RS)-7-metoxi-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina e isopropilamina.

Ejemplo 88

20 Clorhidrato de (RS)-1-metilamino-3-(2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 203-208°C, MS: m/e = 322 (M^+), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-p-tolil-quinolina y una solución al 33% de
25 metilamina en EtOH.

Ejemplo 89

Clorhidrato de (RS)-1-ciclobutilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 190-195°C, MS: m/e = 349,4 ($M+H^+$), a partir de (RS)-4-oxiranimetoxi-2-fenil-quinolina y ciclobutilamina.

Ejemplo 90

5 Clorhidrato de (RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 230-232°C, MS: m/e = 338 (M^+), a partir de (RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxiranimetoxi-quinolina y una solución al 33% de metilamina en EtOH.

Ejemplo 91

Clorhidrato de 1-(6-fluoro-2-fenil-quinolin-4-ilixi)-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 218-219°C, MS: m/e = 326 (M^+), a partir de (RS)-6-fluoro-4-oxiranimetoxi-2-fenil-quinolina y una solución al 33% de metilamina en EtOH.

Ejemplo 92

20 Clorhidrato de (RS)-(3-morfolin-4-il-propilamino)-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 151-154°C, MS: m/e. = 422,4 ($M+H^+$), a partir de (RS)-4-oxiranimetoxi-2-fenil-quinolina y 4-(3-aminopropil)-morfolina.

Ejemplo 93

25 Clorhidrato de (RS)-1-etilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 170-174°C, MS: m/e = 323,3 (M+H⁺), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina y etilamina.

Ejemplo 94

5 clorhidrato de (RS)-1-ciclopropilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 145-152°C, MS: m/e = 334 (M+H⁺), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina y ciclopropilamina.

10 Ejemplo 95

Clorhidrato de (RS)-1-butilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 351 (M+H⁺), a partir de (RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina y n-
15 butilamina.

Ejemplo 96

Clorhidrato de (RS)-1-metilamino-3-(7-metil-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

A una suspensión a 0°C de NaH (0,11 g, 2,5 mmol, 55% en
20 aceite mineral) en DMF (3 ml) se adicionó a gotas una solución de DMF (3 ml) de una mezcla de (2RS,5RS) y (2RS,5SR) (3-metil-2-fenil-oxazolidin-5-il)-metanol (0,46 g, 2,4 mmol) en DMF (3 ml). Después de 15 minutos a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente se enfrió la mezcla reaccional hasta 0°C y se trató con una
25 solución de 4-cloro-7-metil-2-fenil-quinolina (0,3 g, 1,2 mmol) en DMF (3 ml). Después de 5 minutos a 0°C y 21 horas a temperatura ambiente se enfrió la mezcla reaccional hasta 0°C, se enfrió con H₂O (0,5 ml), y se concentró. Se trató el residuo

con HCL 1N (6 ml). El solución acuosa amarilla así obtenida fue extraída con CH_2Cl_2 (3x20 ml). Las fases orgánicas fueron lavadas con HCL 1N (2x10 ml). Las fases acuosas combinadas fueron basificadas a pH 11 con NaOH 2N, y extraídas con CH_2Cl_2 (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El residuo fue cristalizado con Et_2O para proporcionar después de la filtración 95 mg de un sólido blanco que fue disuelto en MeOH. Se adiciono HCL- Et_2O para proporcionar clorhidrato de (RS)-1-metilamino-3-(7-metil-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol (0.075 g, 16%) como un sólido blanco, MS: m/e = 323.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Siguiendo el método general del Ejemplo 96 se prepararon los compuestos del Ejemplo 97 al Ejemplo 103.

Ejemplo 97

Clorhidrato de (RS)-1-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 240 °C, MS: m/e = 352 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-p-tolil-quinolina.

Ejemplo 98

Clorhidrato de (RS)-1-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 245 °C, MS: m/e = 368 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina.

Ejemplo 99

(RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-iloxil]-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 140-142°C, MS: m/e = 353,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolina.

Ejemplo 100

5 (RS)-1-metilamino-3-(7-metil-2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 146-150°C, MS: m/e = 337,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-7-metil-2-p-tolil-quinolina.

10 Ejemplo 101

Clorhidrato de (RS)-1-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe MS: m/e = 364,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina.

Ejemplo 102

Clorhidrato de (RS)-1-(7-cloro-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol

20 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 192-193°C, MS: m/e = 343,2 ($M+H^+$), a partir de 4,7-dicloro-2-fenil-quinolina.

Ejemplo 103

Clorhidrato de (RS)-1-metilamino-3-(2-tiofen-2-il-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol

25 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 236-238°C, MS: m/e = 315,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-2-tiofen-3-il-quinolina.

Preparación de intermedios

Preparación de oxazolidin-2-onas, precursores de los
ejemplos 77-80

Ejemplo 104

5 (RS)-5-([2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-metil)-
oxazolidin-2-ona

A una solución a 0°C de (RS)-1-amino-3-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol (0,139 g, 0,429 mmol) en DMF (2,5 ml) se adicionó a gotas a una solución de 1,1-
10 carbonildiimidazol (0,076 g, 0,472 mmol) en DMF (1 ml). Después de 20 minutos a 0°C y 1,5 horas a 60°C se enfrió la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se concentró. La adición de H₂O proporcionó (RS)-5-([2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-metil)-oxazolidin-2-ona (0,110 g, 73%) en forma de
15 sólido amarillento, MS: m/e = 349 (M⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 104 se prepararon los compuestos del ejemplo 105 al ejemplo 107.

Ejemplo 105

20 (RS)-5-[(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-metil]-
oxazolidin-2-ona

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 364,1 (M+H⁺), a partir de (RS)-1-amino-3-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol.

Ejemplo 106

25 (RS)-5-([2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-metil)-
oxazolidin-2-ona

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 383 (M+H⁺), a partir de (RS)-1-amino-3-[2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol.

Ejemplo 107

5 (RS)-5-[(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 320,3 (M+H⁺), a partir de (RS)-1-amino-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol.

Preparación de las amidas, precursores de

10 los ejemplos 81-82

Ejemplo 108

Clorhidrato de (RS)-N-[2-hidroxi-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propil]-2-fenil-acetamida

A una solución a temperatura ambiente de (RS)-1-amino-3-
15 (2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol (0,293 g, 1 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3 mmol) en dioxano (6 ml) se adicionó una solución de cloruro de fenilacetilo (0,198 ml, 1,5 mmol) en dioxano (1 ml). Después de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente se enfrió la mezcla reaccional con H₂O y
20 NaOH 1N. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentró y cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 19:1 luego 9:1) para dar un aceite amarillo que se disolvió en MeOH. Se adicionó HCl-Et₂O, lo que dió clorhidrato de (RS)-N-[2-
25 hidroxi-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propil]-2-fenil-acetamida (0,113 g, 25%) en forma de una espuma amarillo clara, MS: m/e = 412,3 (M+H⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 108 se preparó el compuesto del ejemplo 109.

Ejemplo 109

(RS)-N-[2-hidroxi-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propil]-3-

5 fenil-propionamida

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 426,4 (M+H⁺), a partir de (RS)-1-amino-3-(2-fenil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol.

Preparación de los epóxidos, precursores de los

10

ejemplos 83-95

Ejemplo 110

(RS)-7-metoxi-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina

A una solución de 7-metoxi-2-fenil-1H-quinolin-4-ona (1,5 g, 6 mmol) en DMF (11 ml) se adicionaron sucesivamente
15 K₂CO₃ (1,66 g, 12 mmol) y (RS)-epiclorhidrina (1,9 ml, 24 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a 65°C durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Se filtró el sólido, y se concentró el filtrado. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (hexano-acetato de
20 etilo, 4:1), lo que dió (RS)-7-metoxi-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina (1,05 g, 57%) en forma de un aceite incoloro, MS: m/e = 307 (M⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 110 se prepararon los compuestos del ejemplo 111 a 114.

25 Ejemplo 111

(RS)-4-oxiranilmetoxi-2-fenil-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 277 (M⁺), a partir de 2-fenil-1H-quinolin-4-ona.

Ejemplo 112(RS)-4-oxiranimetoxi-2-p-tolil-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 100-102°C, MS: m/e = 292,2 (M+H⁺), a partir de 2-p-tolil-1H-quinolin-4-ona.

Ejemplo 113(RS)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxiranimetoxi-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 100-106°C, MS: m/e = 307 (M⁺), a partir de 2-(4-metoxi-fenil)-1H-quinolin-4-ona.

Ejemplo 114(RS)-6-fluoro-4-oxiranimetoxi-2-fenil-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 118-120°C, MS: m/e = 295,9 (M⁺), a partir de 6-fluoro-2-fenil-1H-quinolin-4-ona.

Preparación de 4- y 2-cloro-quinolinas, precursores de los ejemplos 1-74 y 96-103

a) Preparación de las 2-amino-4-cloro-quinolinas y 2-cloro-4-amino-quinolinas.

Ejemplo 1154-cloro-2-(3,4-dihidro-2H-isoquinolín-2-il)-quinolina

Una solución de 2,4-dicloroquinmolina (0,2 g, 1 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,282 ml, 2,2 mmol) en tolueno (2 ml) se sometió a reflujo durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla reaccional con CH₂Cl₂ y se enfrió con una solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, y se

concentró. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 97:3), lo que dió 4-cloro-2-(3,4-dihidro-2H-isoquinolin-2-il)-quinolina (0,235 g, 79%) en forma de un aceite amarillo, MS: m/e = 295,3 (M+H⁺).

- 5 Siguiendo el método general del ejemplo 115 se preparó el compuesto del ejemplo 116.

Ejemplo 116

4-cloro-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina

- Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 10 172-173°C, MS: m/e = 281,1 (M+H⁺), a partir de 2,3-dihidro-1H-isoindol.

Ejemplo 117

2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina

- Una mezcla de 2,4-quinolindiol (1 g, 6,2 mmol) y 15 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,57 ml, 12,4 mmol) se calentó durante la noche bajo argón a 200°C. Se enfrió la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido obtenido se sometió a reflujo durante la noche en presencia de POCl₃ (3 ml). 20 Se enfrió la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se virtió en una mezcla en agitación a 0°C de NaOH 5N y CH₂Cl₂ (50 ml). Después de 15 minutos se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió 25 sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 97:3 luego 9:1), lo que dió 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina (0,1 g, 5%) en forma de un aceite incoloro, MS: m/e = 295,3 (M+H⁺).

La 4-cloro-quinolin-2-ilamina, precursor del ejemplo 111, es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: R. Hardman, M.W. Partridge, J.C.S., 1958, 614.

- 5 b) Preparación de 2-insustituído; 2-estiril; 2-alkil; 2-aril o 2-heteroaril-4-cloro-quinolinas

(E)-4-cloro-2-estiril-quinolina, precursor del ejemplo 15, es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: I.G. Farbenind.; DE 440008.

- 10 Preparación de 4-cloro-quinolinas hidroxiladas

El 4-cloro-quinolin-6-ol es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: C. Ramsey; J. Am. Chem. Soc.; 69; 1947; 1659-1660

Ejemplo 118

- 15 4-cloro-2-fenil-quinolin-4-ol

A una solución a -78°C de 4-cloro-6-metoxi-2-fenil-quinolina (1,0 g, 3,7 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se adicionó a gotas BBr_3 (11,1 ml, 11,1 mmol, 1M en CH_2Cl_2). Luego se dejó calentar la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente.

- 20 Después de 4 horas y media se enfrió la mezcla hasta -10°C y se enfrió lentamente con una solución saturada de NaHCO_3 (70 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo sólido se sometió a reflujo durante 1
- 25 hora en acetato de etilo (30 ml), se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatografió sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 4:1) lo que dió 4-cloro-2-fenil-quinolin-6-ol (0,375 g, 40%) en forma

de un sólido amarillo, punto de fusión 180-181°C, MS: m/e = 255 (M⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 118 se preparó el compuesto del ejemplo 119.

5 Ejemplo 119

4-cloro-2-fenil-quinolin-7-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 190-192°C, MS: m/e = 255 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-7-metoxi-2-fenil-quinolina

- 10 Preparación de 4-cloro-quinolinas mediante reacción de un aril litio sobre una quinolina 4-cloro-2-insustituída.

Ejemplo 120

4-cloro-2-m-tolil-quinolina

- A una solución a -25°C de 3-bromo-tolueno (2,1 ml, 17,4 mmol) en Et₂O (20 ml) se adicionó a gotas n-BuLi (13,4 ml, 21,4 mmol, 1,6 M en hexano). Después de 30 minutos de agitación de 20°C y 30 minutos a 0°C se enfrió la mezcla reaccional hasta -20°C. Se adicionó lentamente una suspensión de 4-cloroquinolina (2,5 g, 15,3 mmol) en Et₂O (15 ml) (15 min.).
- 20 Después de 20 minutos a -20°C, y 20 min. a 10°C, se templó la mezcla reaccional lentamente con H₂O (4 ml). Luego se adicionó en porciones I₂ (3,9 g, 15,3 mmol): Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se trató la mezcla reaccional sucesivamente con NaOH 2N (18 ml) y H₂O (50 ml). Se extrajo la
- 25 fase acuosa con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 9:1), lo que dió 3,4 g de un aceite amarillo. La adición

de n-pentano dió 4-cloro-2-m-tolil-quinolina (1,58 g, 41%) en forma de un sólido blanco, punto de fusión 75-77°C, MS: m/e = 253 (M^+).

De conformidad con el método general del ejemplo 120 se prepararon las 4-cloroquinolinas siguientes que son conocidas en la literatura:

- 4-cloro-2-p-tolil-quinolina;
- 4-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina;
- 4-cloro-7-metoxi-2-fenil-quinolina;
- 10 4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-quinolina;
- 4-cloro-2-naftalen-2-il-quinolina;
- 4-cloro-7-metil-2-fenil-quinolina, y
- 4,7-dicloro-2-fenil-quinolina.

De conformidad con el método general del ejemplo 120 se prepararon los compuestos siguientes del ejemplo 121 a 137, que no se conocen en la literatura.

Ejemplo 121

4-cloro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 90-92°C, MS: m/e = 283 (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno.

El 4-bromo-1-metoxi-2-metil-benceno es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: M. J. S. Dewar; N.A. Puttnam, J. Chem. Soc. 1960, 959-963.

Ejemplo 122

4-cloro-7-metil-2-p-tolil-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 110-111°C, MS: m/e = 267 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metil-quinolina y 4-bromotolueno.

La 4-cloro-7-metil-quinolina es un compuesto conocido y se prepara como se describe en la referencia siguiente: J. Am. Chem. Soc, 68, 1946, 1232-1236

Ejemplo 123

4-cloro-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 115-116°C, MS: m/e = 288 (M^+), a partir de 4-cloroquinolina y 2-cloro-4-yodo-tolueno.

Ejemplo 124

4-cloro-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 99-101°C, MS: m/e = 299 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-quinolina y 4-bromoanisol.

La 4-cloro-7-metoxi-quinolina es un compuesto conocido y se prepara como se describe en la referencia siguiente: Lauer; J. Am. Chem. Soc., 68, 1946, 1268.

Ejemplo 125

4-cloro-7-metoxi-2-p-tolil-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 129-131°C, MS: m/e = 283 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-quinolina y 4-bromotolueno.

Ejemplo 126

4-cloro-2-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 153-155°C, MS: m/e = 305 (M+H⁺), a partir de 4-cloro-7-metoxiquinolína y 1-bromo-4-clorobenceno.

Ejemplo 127

5 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-quinolína

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 113-116°C, MS: m/e = 304 (M⁺), a partir de 4-cloroquinolína y 4-bromo-2-cloro-1-metoxi-benceno.

El 4-bromo-2-cloro-1-metoxi-benceno es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: E.A. Nodiff; J. Het. Chem.; 5, 1968, 165-167.

Ejemplo 128

4-cloro-2-(3,4-dimetil-fenil)-quinolína

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 267 (M⁺), a partir de 4-cloro-quinolína y 4-bromo-o-xileno.

Ejemplo 129

4-cloro-2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-quinolína

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 130-132°C, MS: m/e = 281 (M⁺), a partir de 4-cloro-quinolína y 5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano.

El 5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano es un compuesto conocido y se prepara como se describe en la referencia siguiente: A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, M. O'Donnell, J. Med. Chem., 34,4, 1991, 1440-1446.

25 Ejemplo 130

4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-quinolína

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 138-140°C, MS: m/e = 308 (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 3,4-dicloroyodobenceno.

Ejemplo 131

5 4-cloro-2-(3,4-dicloro-fenil)-7-metoxi-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 122-131°C, MS: m/e = 338 (M^+), a partir de 4-cloro-7-metoxi-quinolina y 3,4-dicloroyodobenceno.

Ejemplo 132

10 4-cloro-2-croman-6-il-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 295 (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 6-bromo-croman.

El 6-bromo-croman es un compuesto conocido y se ha preparado como se describe en la referencia siguiente: Maitte,

15 Ann. Chim. (Paris), 9, 1954, 431, 446, 450.

Ejemplo 133

4-cloro-2-(4-trifluorometil-fenil)-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 53-55°C, MS: m/e = 307 (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 4-bromo-benzotrifluoruro.

Ejemplo 134

2-benzofuran-2-il-4-cloro-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 148-149°C, MS: m/e = 279 (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y benzofurano.

Ejemplo 135

[4-(4-cloro-quinolin-2-il)-fenil]-dimetil-amina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 282$ (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 4-bromo-N,N-dimetil-anilina.

Ejemplo 136

5 2-benzo[b]tiofen-2-il-4-cloro-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 142-145°C, MS: $m/e = 295$ (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 1-benzotiofeno.

Ejemplo 137

10 4-cloro-2-tiofen-3-il-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 245$ (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 3-bromotiofeno.

Mediante reacción de una quinolin-4-ona con
oxicloruro de fósforo

15 Ejemplo 138

2-indan-5-il-1H-quinolin-4-ona

Una mezcla de 2-indan-5-il-1H-quinolin-4-ona (4,2 g, 16,1 mmol) y $POCl_3$ (6,3 ml, 67,5 mmol) se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla reaccional hasta
20 temperatura ambiente y se adicionó lentamente a NaOH 2N (210 ml). Después de 2 horas de agitación se adicionó acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3-x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se agitó el residuo sólido a 0°C en presencia de
25 Et_2O (10 ml) y luego se filtró, lo que dió (2,0 g, 45%) en forma de un sólido verde claro, punto de fusión 92-93°C, MS: $m/e = 279$ (M^+).

De conformidad con el método general del ejemplo 138 se prepararon las 4-cloro-quinolinas siguientes, que se conocen en la literatura:

- 4-cloro-8-metoxi-2-fenil-quinolina: D. Bangdiwala; J. Indian
5 Chem. Soc.; 31; 1954; 43-46;
4-cloro-6-metoxi-2-fenil-quinolina: Staskun; J. S.Afr. Chem.
Inst.; 9; 1956; 89;
4-cloro-6-metoxi-quinolina: Riegel; J. Am. Chem. Soc.; 68; 1946;
2685);
10 4-cloro-7-metoxiquinolina y 4-cloro-8-metoxi-quinolina: Lauer;
J. Am. Chem. Soc.; 68; 1946; 1268);
4-cloro-7-metil-quinolina: Breslow; J. Am. Chem. Soc.; 68; 1946;
1232-1236);
4-cloro-6-fluoroquinolina: Snyder; J. Am. Chem. Soc.; 69; 1947;
15 371-373);
4-cloro-8-fluoroquinolina: Renault; Eur. J. Med. Chem. Chim.
Ther.; 11; 1976; 555-559
4-cloro-6-nitro-2-fenil-quinolina: I. Stasku; J. Org. Chem.; 26;
1961; 3191

- 20 De conformidad con el método general del ejemplo 138 se preparan
los compuestos del ejemplo 139-140 siguientes, que no son
conocidos en la literatura.

Ejemplo 139

4-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolina

- 25 Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 293 (M⁺)
a partir de 2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1H-quinolin-4-
ona.

Ejemplo 140(RS)-4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 293 (M^+)
a partir de (RS)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-1H-quinolin-4-ona.

Preparación de las quinolin-4-onas

Mediante condensación de derivados de ácido
antranílico y acetofenona

Ejemplo 14110 2-indan-5-il-1H-quinolin-4-ona

A una mezcla de 5-acetilindano (3,0 g, 18,7 mmol) y
éster etílico de ácido antranílico (2,8 ml, 18,7 mmol) en
difenileter (47 g) se adicionó en porciones $AlCl_3$ (3,5 g, 26,2
mmol). Se agitó la mezcla reaccional a 200°C durante 2 horas y
15 media y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se adicionó
hexano (100 ml) y MeOH (3 ml). Se filtró el sólido así
obtenido, se lavó con hexano y se agitó en presencia de HCl 5N
(85 ml) y acetona (10 ml). Después de filtración se lavó de
nuevo el sólido con H_2O , y se agitó con MeOH (15 ml) durante 30
20 minutos. La filtración proporcionó 2-indan-5-il-1H-quinolin-4-
ona (4,35 g, 89 %) en forma de un sólido amarillo claro, MS: m/e
= 261 (M^+).

De conformidad con el método general del ejemplo 141 se
prepararon las quinolin-4-onas siguientes, que son conocidas en
25 la literatura:

2-p-tolil-1H-quinolin-4-ona;

2-(4-metoxi-fenil)-1H-quinolin-4-ona;

El compuesto del ejemplo 142 se ha preparado de conformidad con el método general del ejemplo 141.

Ejemplo 142

2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1H-quinolin-4-ona

5 A partir de 6-acetiltetralina se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 241-250°C, MS: m/e = 276,3 (M+H⁺).

Mediante condensación de una anilina con un beta-cetoéster

Ejemplo 143

(RS)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-1H-quinolin-4-ona

10 Una mezcla conteniendo anilina (0,7 ml, 7,7 mmol), ácido p-toluensulfónico (0,037 g, 0,19 mmol) y éster etílico del ácido (RS)-3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propiónico (1,9 g, 7,7 mmol) en tolueno (10 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas y media, y se separó el agua azeotrópicamente. Se
15 concentró la mezcla reaccional, diluyó con difeniléter (8 ml), se sometió a reflujo durante 45 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y diluyó con Et₂O (150 ml). Se filtró el sólido resultante, se lavó con Et₂O y CH₂Cl₂, lo que dió (RS)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-1H-quinolin-4-ona (0,67 g,
20 32%) en forma de un sólido amarillo claro, punto de fusión >300°C, MS: m/e = 275 (M⁺).

De conformidad con el método general del ejemplo 143 se preparan las quinolin-4-onas siguientes, que son conocidas en la literatura:

- 25 7-metoxi-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;
8-metoxi-2-fenil-1H-quinolin-4-ona;
2-fenil-1H-quinolin-4-ona;
6-fluoro-2-fenil-1H-quinolin-4-ona; y

6-metoxi-2-fenil-1H-quinolin-4-ona.

Preparación de otros intermedios

Ejemplo 144

(2RS,5RS) y (2RS,5SR) (3-metil-2-fenil-oxazolidin-5-il)-metanol

- 5 Una mezcla conteniendo benzaldehído (21,2 g, 0,2 mol) y (RS)-3-metilamino-1,2-propandiol (17,6 g, 0,167 mol) en tolueno (110 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas y media. Luego se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró y se destiló el residuo a 135°C bajo presión de 0,7 mbar para
10 proporcionar una mezcla de (2RS,5RS) y (2RS,5SR) (3-metil-2-fenil-oxazolidin-5-il)-metanol (28,7 g, 89%) en forma de un aceite incoloro, MS: m/e = 193 (M⁺).

Ejemplo 145

- Ester etílico del ácido (RS)-3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propiónico
15

- Una solución de éster monoetilico de ácido malónico (3,8 g, 29 mmol) en THF (80 ml) se enfrió hasta -78°C. Se adicionó a gotas n-BuLi (36 ml, 58 mmol, 1,6 M en hexano) de modo que la temperatura de la mezcla reaccional al final de la adición fuese
20 de -5°C. Después de 5 minutos de agitación a -5°C se enfrió la mezcla reaccional hasta -65°C y se trató con una solución de cloruro de (RS)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonilo (3,2 g, 16,5 mmol) en THF. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a -65°C y luego se adicionó a una mezcla en agitación conteniendo
25 Et₂O (200 ml) y HCl 1N (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (2 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y NaCl (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para

proporcionar éster etílico del ácido (RS)-3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propiónico (3,8 g, 93%) en forma de un aceite pardo claro, MS: m/e = 246 (M⁺).

El cloruro de (RS)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carbonilo es un compuesto conocido y se prepara como se describe en la referencia siguiente: J.C. Morris; L.N. Mander; D.C.R. Hockless; Synthesis; 1998; 455-467.

Ejemplo A

Formulación de comprimidos (granulación en húmedo)

Pro- ducto	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
15 3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	TOTAL	167	167	167	831

Procedimiento de preparación:

- 20 1. Se mezcla los productos 1, 2, 3 y 4 y se granula con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado a través de equipo de molturación apropiado.
- 25 4. Se adiciona el producto 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime con una prensa apropiada.

Ejemplo B

Formulación de cápsulas

Pro- ducto	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
5					
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidra	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
10	5. Estearato de magnesio	1	2	2	5
	TOTAL	200	200	300	600

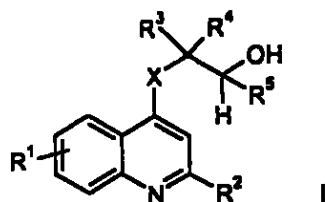
Procedimiento de preparación:

1. Se mezclan los productos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
- 15 2. Se adicionan los productos 4 y 5 y se mezcla durante 3 minutos.
3. Se envasa en una cápsula apropiada.
4. Se adiciona el producto 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime sobre una prensa apropiada.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula

5



en donde

- R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxi-
 10 droxilo, amino, nitro, ciano, alquil-amino inferior, di-alquil-amino inferior o halógeno;
- R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, trifluorometilo, amino, alquil-amino inferior o di-alquil-amino inferior,
- 15 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, naftalen-2-ilo, indan-5-ilo, alquilen-fenilo inferior, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, benzofuran-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, alquil-fenilo inferior, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo o tiofen-3-ilo;
- 20 R^3 y R^4 son, independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo inferior;
- R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2OH$ o $-CH_2NR^6R^7$;
- R^6 y R^7 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo
- 25 inferior, $-(CH_2)_n$ -fenilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ -morfolínilo o forman junto con el átomo de N un anillo saturado con 4-6 átomos de C;
- n es 0-3;

m es 2 - 3;

X es -NR⁸- u -O-; o

X y R⁵ son, conjuntamente, >N(CH₂)₂-; o

X y R³ son, conjuntamente, >N(CH₂)₃-; y

5 R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, con la excepción de los compuestos siguientes

(6-cloro-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol;

(6-metil-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol;

10 (6-metoxi-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol; y

(8-metoxi-2-fenil-4-quinolinil)-(+) -2-aminobutanol.

2.- Compuestos, de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es -NH-.

3.- Compuestos, de conformidad con la reivindicación 2,

15 que son

2-(2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-etanol,

(RS)-1-amino-3-(2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol,

(RS)-1-amino-3-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-

20 ol,

S(+)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,

2-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-ilamino]-etanol,

(S)-1-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,

25 2-(7-metil-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-etanol,

(S)-1-[2-(3-cloro-4-metil-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,

9

(RS)-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol,

(RS)-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-1,2-diol,

5 (RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol,

2-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-etanol,

(RS)-1-amino-3-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-ilamino]-propan-2-ol o

10 (RS)-1-amino-3-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-ilamino)-propan-2-ol.

4.- Compuestos, de conformidad con la reivindicación 1, en donde X es -O-.

15 5.- Compuestos, de conformidad con la reivindicación 4, que son

(RS)-1-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol,

(RS)-1-amino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-isopropilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

20 (RS)-1-ciclopentilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-isopropilamino-3-(7-metoxi-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-metilamino-3-(2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

25 (RS)-1-ciclobutilamino-3-(2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-3-metilamino-propan-2-ol,

(RS)-1-metilamino-3-(7-metil-2-fenil-quinolin-4-iloxi)-propan-2-ol,

(RS)-1-(7-metoxi-2-p-tolil-quinolin-4-iloxi)-3-metilamino-propan-2-ol,

5 (RS)-1-[7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-3-metil-amino-propan-2-ol o

(RS)-1-[2-(4-metoxi-fenil)-7-metil-quinolin-4-iloxi]-3-metil-amino-propan-2-ol.

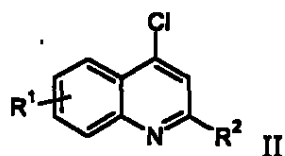
6.- Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo inerte para el tratamiento de enfermedades.

7.- Un medicamento, de conformidad con la reivin-
dicación 6 para el tratamiento de enfermedades basadas en
15 indicaciones terapéuticas para bloqueadores específicos de subtipos receptores de NMDA que incluyen formas agudas de neurodegeneración causado por, por ejemplo, infarto o trauma cerebral y formas crónicas de neurodegeneración tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de
20 Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica) y neurodegeneración asociada con infecciones bacteriales o virales.

8.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, como se ha definido en la reivindicación
25 1, cuyo procedimiento comprende

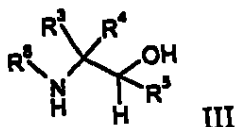
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

-66-



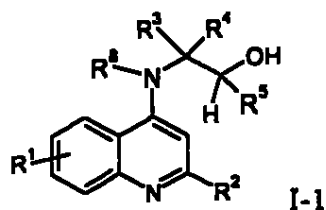
con una amina de la fórmula

5



a un compuesto de la fórmula

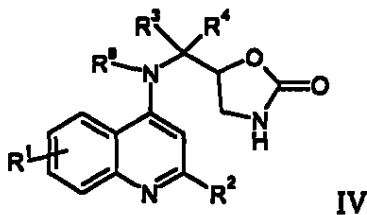
10



en donde R¹-R⁵ y R⁶ tienen el significado antes
indicado, o

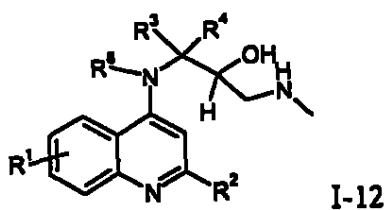
15

b) reducir un compuesto de la fórmula



20

con un agente reductor a un compuesto de la fórmula

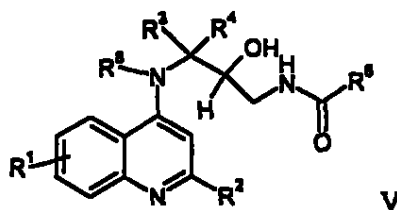


25

en donde R¹-R⁴ y R⁶ tienen el significado antes
indicado,
o bien

-67-

c) reducir un compuesto de la fórmula

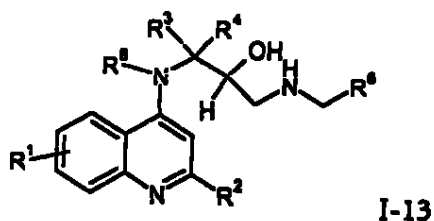


5

en donde R¹-R⁴ tienen el significado antes indicado y R⁶ es alquilo inferior-fenilo, alquilo inferior-morfolino o alquilo inferior,

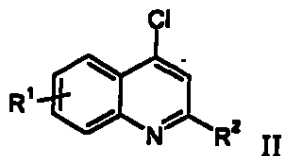
a un compuesto de la fórmula

10



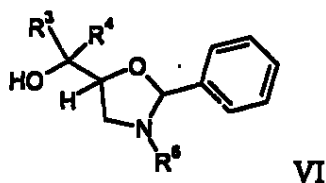
15 o bien

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20

con un compuesto de la fórmula



25

a un compuesto de la fórmula

dimiento de conformidad con la reivindicación 8 o mediante un método equivalente.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ser usado en el tratamiento de enfermedades.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 para ser usado en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades a base de indicaciones terapéuticas para bloqueadores específicos de subtipos receptores de NMDA que incluyen formas agudas de neurodegeneración causado por, por ejemplo, infarto o trauma cerebral y formas crónicas de neurodegeneración tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica) y neurodegeneración asociada con infecciones bacteriales o virales y dolor crónico o agudo.

Se retiraron los folios
26 y 27 correspondientes a
hoja para el archivo fonético
la hoja para el archivo de
al 2020/0 Nov 21/00
y a
propietario.

NOTA: Se retiró el folio 75: Extracto para
publicación.

30
75

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00073351 00000000 Folios: 77
Fecha (AMB): 2000-03-27 16:23:54
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ✓ Nombre e identificación del Solicitante (1) []
- ✓ Nombre e identificación del Inventor (1) []
- ✓ Título o nombre de la Invención (1) []
- ✓ Descripción (7) []
- ✓ Reivindicaciones () []
- ✓ Resumen (5) []
- ✓ Comprobante de Pago (2) []

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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-73351

Fecha: 28 de septiembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N° 259, obra el poder
N° 15.256 conferido por F. HOFFMANN
LA ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

. Facultad para desistir SI .

Revisado 202022

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-73361**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 29 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

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

78
-81

1^a EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-73357

Concepto Técnico no 1887 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/47

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

• Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula 1) en tamaño 6 cm x 6 cm y 12 cm x 12 cm.
Bogotá, D.C., Nov 21/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010



79
82

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES INTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-73351

AUTO 3455

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los 28 nov. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 130 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

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