



SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 28
Radicacion: 00074928 00000000
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:24:37
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. una 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 061 688 11 11

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad _____ 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 _____

Dirección 5 Rue d Altkirch, F-68400 Riedisheim, Francia; Rue de la Gendermerie, F-68480 Durmenach-Ferrette, Francia; 14 Amselweg, D-79650 Schopfheim, Alemania; 9 Rue du Steinler, F-68220 Hagenthal 1e Bas, Francia; 82 Eulerstrasse, CH-4051 Basle, Suiza; 7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, Francia y 168 Brandschenkestrasse, CH-8002 Zuerich, Suiza.

Ciudad _____ Teléfono 061 688 11 11

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

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

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

(33) País EPO (32) Fecha 08-10-99 (31)No. Solicitud 99120131.0

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

8-ABR-2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A. 61



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HIT : 8001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 28
Radicacion : 00074928 00000000
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:24:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 58,379
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2000

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2765216	6,960,500.00

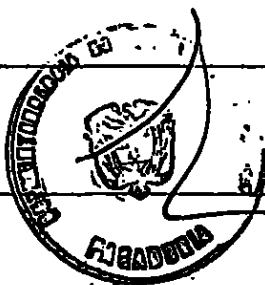
**** CONCEPTO ****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

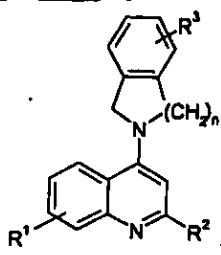
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº.



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

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo inferior-amino, di-alquil-amino inferior o halógeno;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, amino, pirrolidin-3-ol, pirrolidin-2-il-metanol o $-NHCH_2CHROH$;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo inferior o $-CH_2OH$;

n es 1 o 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos del presente invento son bloqueadores selectivos de subtipos receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato), que tienen una función clave en modular actividad y plasticidad neuronal en procesos de inducción que son fundamentales en el desarrollo de CNS, así como aprendizaje y formación de la memoria.

Certifica

Los pod

Recibo d

Recibo d

Si se rei

Copia de

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

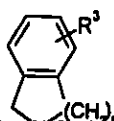
FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general



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 \$608.000.0 | ☒ |
| 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

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 Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de lo cual se han solicitado la correspondiente patente (Solicitud No. 99120131.0), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

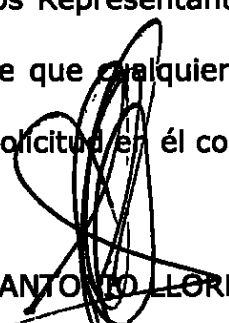
- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante 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 (referidos 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.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentaron las solicitudes cuyas prioridades 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.



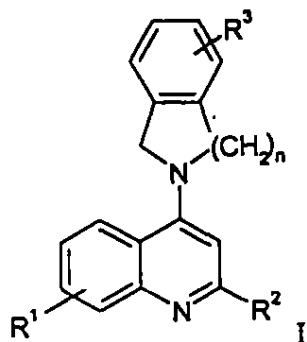
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo inferior-amino, di-alquil-amino inferior o halógeno;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, amino, pirrolidin-3-ol, pirrolidin-2-il-metanol o $-NHCH_2CHROH$;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo inferior o $-CH_2OH$;

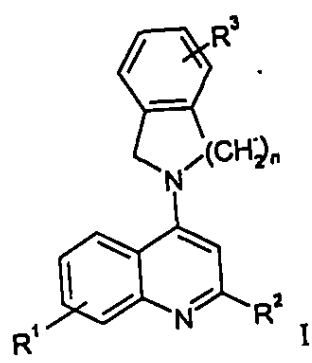
n es 1 o 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos del presente invento son bloqueadores selectivos de subtipos receptores del NMDA (N-metil-D-aspartato), que tienen una función clave en modular actividad y plasticidad neuronal en procesos de inducción que son fundamentales en el desarrollo de CNS, así como aprendizaje y formación de la memoria.

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general

5



10

en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo inferior-amino, di-alquil-amino inferior o halógeno;

15

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, amino, pirrolidin-3-ol, pirrolidin-2-il-metanol o $-NHCH_2CHROH$;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo inferior o $-CH_2OH$;

n es 1 o 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

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 actores clave en procesos de inducción que son fundamentales en el desarrollo de CNS incluyendo el aprendizaje y formación de la memoria.

25

Bajo condiciones patológicas de formas agudas y crónicas de sobreactivación de neurodegeneración de receptores de NMDA 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 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, 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 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 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, respec-

tivamente, para la preparación de los medicamentos correspondientes.

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

5 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
10 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
15 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,
20 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 n es 2 y R¹ y R³ son hidrógeno. Estos son los compuestos siguientes:

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

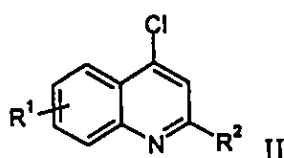
(S)-1-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-2-ilamino]-propan-2-ol,

4-(3,4-dihidro-2H-isoquinolin-2-il)-quinolin-2-ilamina y
4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina.

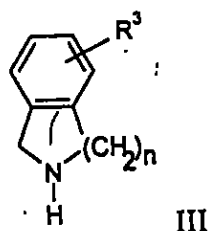
Se prefieren adicionalmente los compuestos del presente
invento, en donde n es 1, R¹ es hidrógeno y R³ es hidrógeno o
5 halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:
4-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina y
4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina.

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

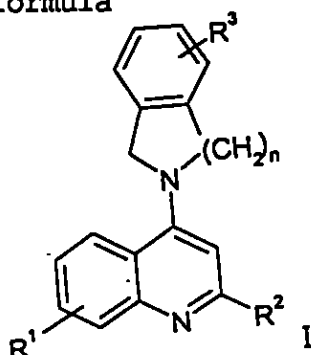
10 a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



15 con una amina de la fórmula

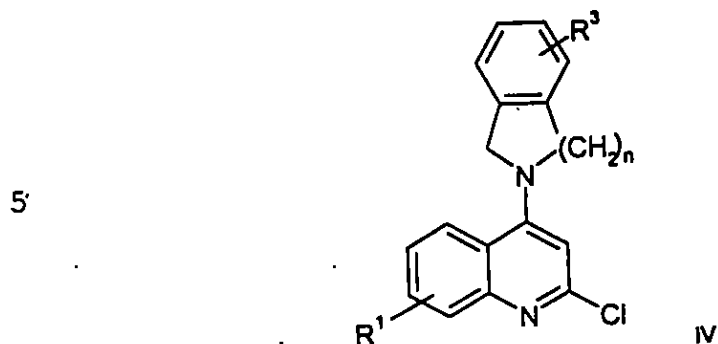


20 a un compuesto de la fórmula



25 en donde R¹-R³ y n tienen el significado antes indicado,
o bien

b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

10' HR^2 V,

en donde R^1 a R^3 y n tienen el significado antes indicado con la excepción de que R^2 no es hidrógeno, alquilo inferior o amino, para dar un compuesto de la fórmula I, y

15 si se desea, modificar uno o mas sustituyentes dentro de las definiciones antes dadas, o

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

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

20 De conformidad con las variantes de procedimiento, antes descritas, y con el esquema 1, descrito a continuación, pueden prepararse compuestos de la fórmula I con procedimientos conocidos, por ejemplo los siguientes

- 25 - mediante reacción a 150-160°C de un 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) o una 2-cloro-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina con una amina primaria o secundaria utilizando la amina pura como disolvente, o
- mediante reacción a 140-150°C de una 4-cloro-quinolina

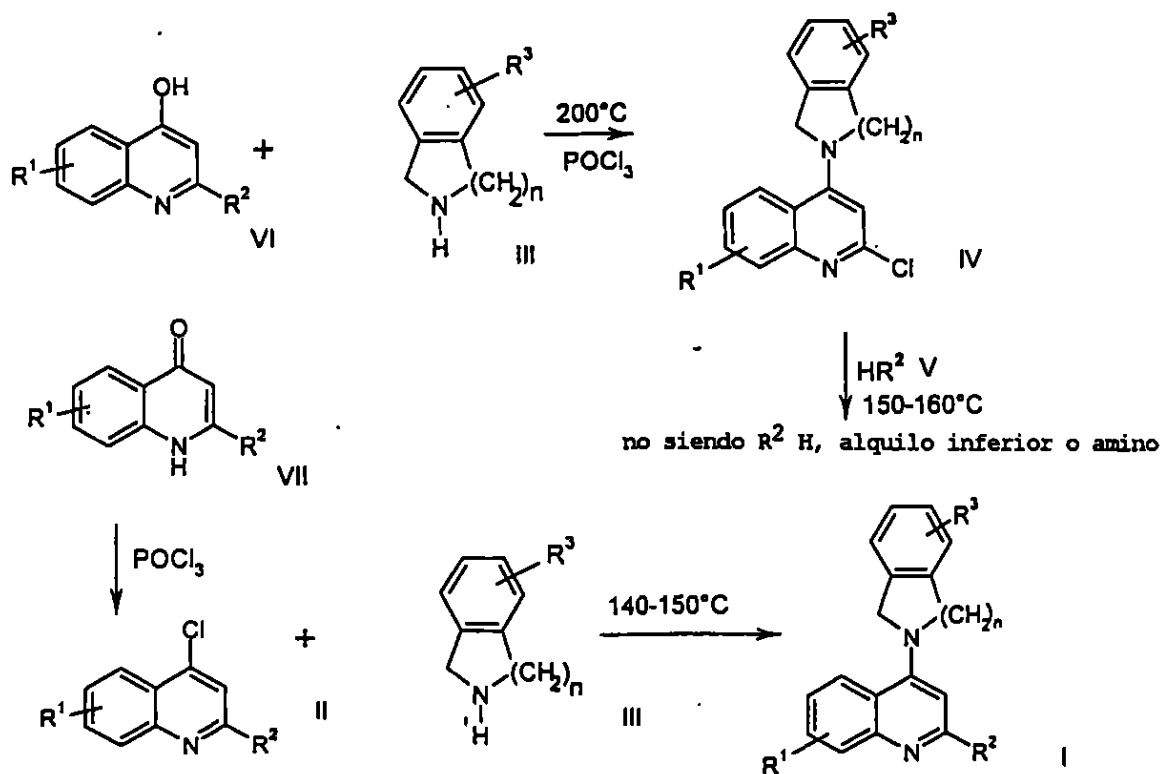
con una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una 2,3-dihidro-1H-isoindol en una forma estequiométrica.

Las 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolinas y 2-cloro-4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolinas se prepararon utilizando métodos conocidos (Curd, F. H. S.; Raison, C. G.; Rose, F.L.; J. Chem. Soc. 1947, 899) haciendo reaccionar una 2,4-dihidroxi-quinolina con una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un 2,3-dihidro-1H-isoindol a 200°C seguido de un tratamiento con un agente clorante como oxicloruro de fósforo.

Se prepararon 4-cloro-quinolinas utilizando métodos conocidos haciendo reaccionar las quinolin-4-onas correspondientes con un agente clorante como oxicloruro de fósforo (esquema 1)

Esquema 1

15



De conformidad con métodos que son conocidos de por si 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
5 apropiadas para uso farmacéutico.

En el esquema 1 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.

10 La preparación de compuestos de fórmula I se describe con mayor detalle en los ejemplos operativos 1-18.

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
15 selectivos de subtipos receptores del NMDA, que tienen una función clave en modular actividad y plasticidad neuronal que los hace actores clave en procesos de inducción que son fundamentales en el desarrollo de CNS, así como aprendizaje y formación de la memoria.

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

Método de prueba

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

25 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

volumenes 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 5 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 descongeló a 37°C, centrifugó y se lavó la pella tres veces como antes en un Tris-HCl 5 mM, tampón frío pH 7,4. La pella final 10 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 cabo utilizando un tampón pH 7,4 Tris-HCl 50 mM. Para experimentos de desplazamiento se utilizó 5 nM de 3H-RO-6981 y 15 se midió la unión no específica 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 detuvo por filtración sobre filtros de fibra de vidrio Whatmann GF/B (Unifilter-96, Packard, Zürich, Suiza). Se lavaron los 20 filtros 5 veces con tampón frío. 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 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza).

Los efectos de los compuestos se midieron utilizando un 25 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 CI_{50}

con sus relativos límites de seguridad superior e inferior del 95%.

El IC_{50} (μM) de los compuestos preferidos de fórmula I, probados de conformidad con los métodos antes indicados, es

5 $<1\mu M$.

En la tabla que sigue se ofrecen ejemplos de algunos valores IC_{50} :

Ejemplo	IC_{50} (μM)
2	0,058
4	0,17
5	0,29
13	0,19
15	0,32
16	0,65
18	0,89

10 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 parenteral con los materiales coadyuvantes farmacéuticos usuales, por ejemplo materiales de vehículos inertes orgánicos o

15 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

20 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
5 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
10 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
15 alcance en modo alguno. Todas las temperaturas se ofrecen en grados celsius.

Ejemplo 1

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

20 Se mezcló 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina (0,44 g, 1,5 mmol) y (RS)-3-amino-1,2-propandiol (0,82 g, 9,0 mmol) y se calentó a 150-160°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla reaccional hasta temperatura ambiente y se adicionó agua (15 ml). Se filtró el sólido resultante, se secó y
25 cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 19:1) para dar una espuma blanca que se disolvió en MeOH. Se adicionó HCl-Et₂O, lo que dió clorhidrato de (RS)-3-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-

2-il)-quinolin-2-ilamino]-propan-1,2-diol (0,4 g, 69%) en forma de una espuma desteñida, MS: m/e = 349 (M^+).

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se prepararon los compuestos del ejemplo 2 al ejemplo 5.

5 Ejemplo 2

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

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 320,3 ($M+H^+$), a partir de 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina y etanolamina.

Ejemplo 3

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

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 334,3 ($M+H^+$), a partir de 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina y S(+)-1-amino-2-propanol.

Ejemplo 4

Clorhidrato de (R)-1-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-2-il]-pirrolidin-3-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 270-274°C, $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c = 0,54, metanol y MS: m/e = 346,3 ($M+H^+$), a partir de 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina y (R)-3-hidroxipirrolidina.

Ejemplo 5

(R)-{1-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-metanol

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 74-80°C, $[\alpha]_D^{20} = +63,2^\circ$ (c = 0,53, metanol y MS: m/e = 360,3

(M+H⁺), a partir de 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina y D-prolinol.

Ejemplo 6

Clorhidrato de 4-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina

5 Se calentó a 140-150°C durante 4 horas bajo Argon una mezcla de 4-cloroquinolina (0,245 g, 1,5 mmol) y 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol (0,23 g, 1,5 mmol) y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recrystalizó el producto bruto con metanol, lo que dió clorhidrato de 4-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina (0,115 g, 24%) en forma de un sólido blanco, punto de fusión 270-275°C y MS: m/e = 280 (M⁺).

El 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol es un compuesto conocido y se prepara como se describe en la referencia siguiente: PE 343560.

15 Siguiendo el método general del ejemplo 6 se prepararon los compuestos del ejemplo 7 al ejemplo 18.

Ejemplo 7

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

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 264-267°C y MS: m/e = 247,3 (M+H⁺), a partir de 4-cloroquinolina y 2,3-dihidro-1H-isoindol.

Ejemplo 8

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

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 276,3 (M+H⁺), a partir de 4-cloroquinolin-2-ilamina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplo 9

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

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 200°C y MS: m/e = 260 (M^+), a partir de 4-cloro-quinolina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplo 10

5 Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-metoxi-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 218-219°C y MS: m/e = 291,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro--6-metoxi-quinolina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

10 Ejemplo 11

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-metoxi-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 291,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-7-metoxi-quinolina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15 Ejemplo 12

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-8-metoxi-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 240°C MS: m:e = 291,2 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-8-metoxi-quinolina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplo 13

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-7-metil-quinolina

25 Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 251-252°C y MS: m/e = 275,3 ($M+H^+$), a partir de 4-cloro--7-metil-quinolina y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Ejemplo 14

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-metil-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, punto de fusión 210-211°C y MS: $m/e = 275,3$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-quinaldina y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Ejemplo 15

Clorhidrato de 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$), a partir de 4,7-dicloroquinolina y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Ejemplo 16

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-8-fluoro-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 279,2$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-8-fluoroquinolina y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Ejemplo 17

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-6-ol

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 277,2$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-quinolin-6-ol y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Ejemplo 18

Clorhidrato de 4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-fluoro-quinolina

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 279,2$ ($M+H^+$), a partir de 4-cloro-6-fluoroquinolina y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

20

Ejemplo A

Formulación de comprimidos (granulación en húmedo)

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

Procedimiento de preparación:

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

20

25

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

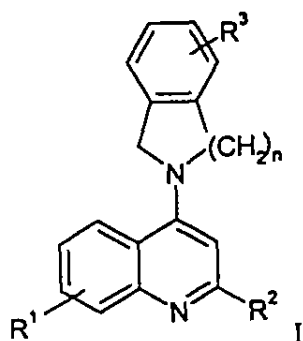
Procedimiento de preparación:

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

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

R² es hidrógeno, alquilo inferior, amino, pirrolidin-3-ol; pirrolidin-2-il-metanol o -NHCH₂CHROH;

15 R³ es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo inferior o -CH₂OH;

n es 1 o 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2.- Compuestos de la fórmula I, de conformidad con la
20 reivindicación 1, en donde n es 2 y R¹ y R³ son hidrógeno.

3.- Compuestos de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 2, que son

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

25 (S)-1-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinolin-2-ilamino]-propan-2-ol,

4-(3,4-dihidro-2H-isoquinolin-2-il)-quinolin-2-ilamina y

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

4.- Compuestos de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, en donde n es 1 y R¹ es hidrógeno y R³ es hidrógeno o halógeno.

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

4-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina y

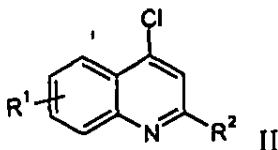
4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina.

6.- Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable y un vehículo inerte para el tratamiento de enfermedades.

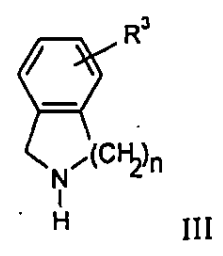
7.- Un medicamento, de conformidad con la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades basadas en indicaciones terapéuticas para bloqueadores específicos de subtipos receptores de NMDA, que incluyen formas agudas de neurodegeneración causado por, por ejemplo, infarto o trauma cerebral; formas 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.

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

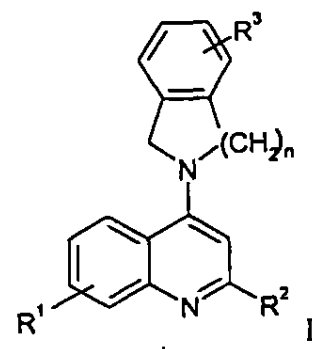
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con una amina de la fórmula



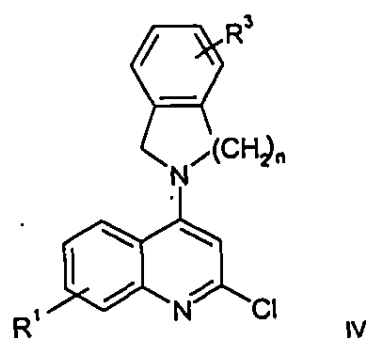
a un compuesto de la fórmula



en donde R¹-R³ y n tienen el significado antes indicado,

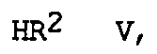
15 o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

25



en donde R¹ a R³ y n tienen el significado antes
indicado con la excepción de que R² no es hidrógeno, alquilo
inferior o amino, para dar un compuesto de la fórmula I, y

si se desea, modificar uno o mas sustituyentes dentro de las definiciones antes dadas, o

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

5 9.- Un compuesto de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, siempre que se preparen con un procedimiento de la reivindicación 8 o con un método equivalente.

10.- Un compuesto de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para ser usado en el tratamiento de enfermedades.

11.- Un compuesto de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 10, para ser usado en el tratamiento de enfermedades basadas en indicaciones terapéuticas para
15 bloqueadores específicos de subtipos receptores de NMDA, que incluyen formas agudas de neurodegeneración causado por, por ejemplo, infarto o trauma cerebral; formas crónicas de neurodegeneración tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral
20 amiotrófica) y neuro-degeneración asociada con infecciones bacteriales o virales y dolor crónico o agudo, o para la preparación de un medicamento conteniendo un compuesto de esta índole.

Se retiraron los folios 27 y 28
correspondientes a la hoja para el
archivo temático y a la hoja para
el archivo de propietario. Con 202010
Oct 11/00

(21) No. SOLICITUD: 00-74928

(51) INT. CL.: A61K 31/47//31/395

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 03-10-2000

(71) SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No. DE SOLICITUD: 99120131.0

(72) INVENTOR/ES: Alexander Alanine; Serge Burner; Bernd Buettelmann
Marie-Paule Heitz Neidhart;
Georg Jaeschke, Emmanuel
Pinard y René Wyler.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 08-10-99

(33) PAÍS: EP

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

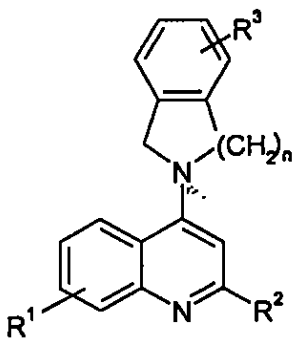
(54) TÍTULO:

"DERIVADOS II DE QUINOLIN-4-IL"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

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 hidrógeno, alquilo inferior, amino, pirrolidin-3-ol; pirrolidin-2-il-metanol o -NHCH₂CHROH;

R³ es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo inferior o -CH₂OH;

n es 1 o 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

29
27



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

Radicacion : 00074928 00000000 Folios: 28
Fecha (AMD): 2000-10-03 15:24:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (4)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (22)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

MODELO DE UTILIDAD []

- []
- []
- []
- []
- []
- []

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 00-74928

Fecha: 4 de octubre 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

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-74928

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 Paris.

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 Paris; 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 pérdida del derecho de prioridad.

* Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

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., 4 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

1^e EXAMEN DE FORMARadicación no 00-74928Concepto Técnico no 1644 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/47 // 31/395

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, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- 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)

Bogotá, D.C., Oct 11/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

33
31

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1644

EXPEDIENTE N° 0-74928

IPC A61K 31/47 // 31/395

Debe tenerse en cuenta que cuando se establece que determinado grupo es inferior, no puede precisarse claramente el número de carbonos que se tienen en cuenta para clasificar dicho grupo como tal. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "alquilo inferior", no se conoce el número de carbonos que tienen el grupo alquilo. Por este motivo, es necesario especificar el número de carbonos cada vez que se establece dicho término en las reivindicaciones. Esto con el fin de poder precisar y delimitar el alcance de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe adjuntarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 11 de octubre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-74928

AUT 3573

DISPONE

ARTICULO PRIMERO 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 complementen los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO SEGUNDO 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 17 OCT. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C 19 OCT 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI NO

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022