

35
33

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00074928 00000001 Folios: 34
Fecha (AMD): 2000-11-29 17:28:42
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G..-Solicitud de Patente de
Invencción para "DERIVADOS II DE QUINOLIN-4-IL".-Clase A.61.-
Expediente número 00-074.928.-

1. Me refiero a mi solicitud de 3 de Octubre de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado de 19 de Octubre del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Nuevas páginas 18, 19, 20 y 21 correspondientes al capítulo reivindicatorio, **que reemplazan las originalmente presentadas bajo los mismos números**, en las cuales se han modificado las reivindicaciones 1 y 8, con el objeto de reemplazar el término objetado "inferior" por la expresión "C₁-C₄".

El sustento para dicha modificación se encuentra en la página 4 de la descripción.

- (2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;
- (3) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se incluye la reivindicación 1 que ha sido modificada; y
- (4) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud europea número 99120131.0 de 8 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número LLC-097-2000 correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones.

3. Anexo también me permito acompañar copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá de los documentos que acreditan la calidad de traductor oficial del señor Gabriel Rueda, quien elaboró la traducción de la solicitud europea número 99120131.0 de 8 de Octubre de 1999, respecto de la cual se reivindica prioridad en el presente caso.

4. En relación con la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que 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"**, atentamente me permito aclarar a usted que el documento que se encuentra protocolizado bajo el número 15.256, en ese Despacho, con el cual obro en el presente caso, tal como lo informé en el memorial de solicitud, es un documento de Representación Legal, mediante el cual la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G., organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza y con domicilio en Basle, Suiza, nombró a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA y/o al suscrito como sus Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial, en desarrollo del mandato legal contenido en el Artículo 543 del Código de Comercio.

Dicho Artículo establece:

"Artículo 543. Solicitantes de Patentes que residan fuera del país.- En caso de que el solicitante resida fuera del país, designará un representante en Bogotá con facultades de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales".

Teniendo en cuenta que en virtud de la disposición transcrita, los solicitantes extranjeros tienen la obligación de designar un representante en Bogotá, a continuación se establece en forma somera qué caracteriza dicha representación.

Existen dos clases de representación, a saber, la contractual y la legal. La representación que nos ocupa es una Representación Legal, por cuanto que surge por Ministerio de la Ley y no en razón de la voluntad del representado.

En el acto de designación de Representante Legal por parte de una sociedad, no se hace cosa distinta de elegir a la persona que debe cumplir con una función

derivada de la existencia misma de la sociedad. Esta Representación está instituida para proteger un patrimonio, en este caso el de una sociedad sin domicilio en Colombia, es de orden público y no es susceptible de delegación o cambio por convenciones entre particulares.

Por el contrario, en la constitución de mandatario, ya sea con o sin representación, ha de concurrir la voluntad de las partes en un contrato por el cual una de ellas se obliga a celebrar o ejecutar uno o más actos, bajo las instrucciones de quien lo confiere y a su nombre.

Es importante además aclarar que la calidad de Representante Legal es diferente de la calidad de Apoderado. Como dice al respecto el doctrinante **José Ignacio Narváez García**, en su tratado "Teoría General de las Sociedades", Ediciones Doctrina y Ley, Bogotá, 1996, página 294, "La esencia de la función representativa de la persona jurídica es la de poner en juego su voluntad frente a terceros. Por ello su naturaleza se explica en que el representante está dotado de poderes que emanan en primer lugar de la ley, y en segundo término de los estatutos (ley suprema de los miembros o asociados y carta fundamental del ente asociativo), y no de fuente distinta. Esto no es óbice para que la persona jurídica eventualmente se valga de los servicios de apoderados a quienes confiere de conformidad con sus estatutos y dentro del ámbito permitido en la ley, poderes representativos. Esos apoderamientos esporádicos son **especiales**, como cuando se encarga a un abogado de determinada gestión judicial, administrativa o policiva, o son **generales**, verbigracia cuando el representante legal celebra el contrato de preposición....De manera que en toda persona jurídica suelen concurrir: la **representación legal** --que surge de las reglas del derecho demarcadoras del modo de actuar del ente-- y la **representación voluntaria** cuando confiere a una persona la facultad de expresar su voluntad frente a terceros y recibir de éstos manifestaciones de voluntad, en ambos casos con efecto directo hacia la representada".

Visto lo anterior, es claro que para el caso en particular no es posible hacer una "sustitución del poder" como así lo requiere ese Despacho, debido a que la calidad de Representante Legal con la que obro, es **insustituible**, toda vez que **es una calidad que emana de la ley y de los estatutos legales** y ella estará siempre en cabeza de las personas designadas por la sociedad para tal fin. Por consiguiente, los Representantes Legales pueden actuar individualmente, en cualquier tiempo, sin que se requiera una sustitución de poder.

Cuando son varias personas las designadas como Representantes Legales, cualquiera de ellas puede, en cualquier momento, reemplazar a quien estaba ejerciendo la representación dentro de determinada actuación, ante sus faltas temporales o permanentes. Así ocurre respecto de la Representación Legal general establecida para las sociedades, según la cual, a pesar de que se hubieren designado primero y segundo o tercer suplentes, cualquiera de ellos puede en todo momento, sin que medie acto alguno por parte de quien estaba actuando, entrar a representar a la respectiva sociedad.

En cuanto a las facultades del Representante Legal de la sociedad que no tienen domicilio en Colombia y presentan solicitudes de patente, el Artículo 543 del Código de Comercio establece, de manera expresa, que el respectivo Representante Legal deberá tener facultades de "recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales". Los actos de representación pueden tener límites o abarcar de manera explícita facultades especiales. En el caso en cuestión, establece el Artículo 543 del Código de Comercio que dicha representación debe incluir unas facultades especiales, la de recibir notificaciones y la de nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

No está la expresión "con facultades de recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales" limitando la representación que la norma en cuestión exige, sino estableciendo de manera explícita que dicha representación no puede excluir tales facultades.

Del tenor literal de la disposición citada no puede inferirse conclusión diferente, ya que si la ley hubiera querido que la representación en ella estatuida se limitase exclusivamente a recibir notificaciones y a nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, así lo habría dicho claramente en un texto que rezara: "Designará un representante en Bogotá para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales". Esa es la fórmula aceptada en los documentos en que se quiere que el mandatario y/o representante sólo pueda realizar determinados actos jurídicos. Si designo una persona "para representarme" y le agrego la frase "con facultades para", ello implica que dicha persona podrá representarme y que entre los actos de representación que podrá ejecutar están incluidos algunos especiales que para efectos de claridad se mencionan expresamente.

Es una noción de carácter universal el que los Representantes Legales de las sociedades, encargados de ejercer su capacidad de obrar, pueden hacer cuanto no

les esté vedado expresamente, siempre que no se contravenga el objeto social o los estatutos de la sociedad, sin que sea indispensable que todas sus atribuciones se encuentren enumeradas en el documento correspondiente. De donde se sigue que la amplitud de los poderes del representante es la regla, al paso que la limitación es la excepción y que, por tanto, cuando la limitación no aparece de manera expresa, debe aplicarse la regla. Así lo ha establecido la Corte Suprema de Justicia (G. J. LXXVII; 845).

Es factible que el Representante Legal designado para atender en Bogotá los asuntos de propiedad industrial de una persona residente en el extranjero tenga, simultáneamente, la calidad de abogado inscrito tal como ocurre en el caso en cuestión. En dicho evento no se requerirá la constitución de un tercero como mandatario para actuar a nombre de la sociedad correspondiente en materia de propiedad industrial. El Representante Legal en tal caso tendrá la facultad de actuar personalmente, sin intermediario alguno. Lógicamente, el Representante Legal podrá constituir un mandatario judicial o extrajudicial, si lo considera conveniente pero no está obligado a hacerlo.

La aplicación del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, fundamento jurídico en el cual se basa la petición de sustitución de ese Despacho, no tiene lugar en el presente caso, ya que como anteriormente se dijo, en este caso se trata de la **Representación Legal** consagrada en el Artículo 543 del Código de Comercio, la cual tiene su propia regulación en dicho Código. La inaplicabilidad de la norma transcrita en el campo de la Representación Legal de los petitionarios de patentes residentes en el extranjero se origina en el hecho de que cuando la persona designada de conformidad con el Artículo 543 del Código de Comercio actúa personalmente, no lo hace en virtud de un contrato de mandato, sino en su calidad de Representante Legal, no obstante el hecho de que naturalmente, toda Representación Legal lleva implícito un apoderamiento, en el sentido de que ella envuelve el ejercicio de poderes que emanan de la ley para obrar a nombre de quien actúa.

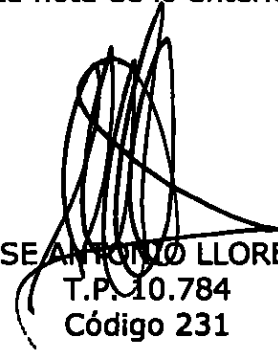
A *contrario sensu*, tal como ya se dijo, un apoderado judicial o extrajudicial nombrado por un Representante Legal de la sociedad, deberá sustituir sus poderes, si no media prohibición al respecto, para que alguien diferente de alguno de los Representantes Legales pueda continuar la actuación.

En consecuencia, teniendo en cuenta el Artículo 543 del Código de Comercio, la naturaleza del documento de Representación Legal que obra en ese Despacho y las anteriores aclaraciones, queda claro que en el presente caso, la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G., organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Basle, Suiza, es una **sociedad extranjera** la cual obra por medio de sus **Representantes Legales** en Bogotá.

Por lo tanto, muy comedidamente solicito a ese Despacho proceder a reconocer mi calidad de representante legal respecto de la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G. en el presente caso, toda vez que se ha allegado a esa División el documento de Representación Legal necesario y se ha acreditado la existencia y representación de la sociedad dentro de los correspondientes términos legales (Artículo 14 y 22 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena y Artículo 4 del Decreto 117 de 14 de Enero de 1994).

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

6
Se retiró el folio 42 y 43
correspondiente a la tarjeta
para el archivo temático y al extracto para publicación
Código: 202049
Septiembre 4 de 2002



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integración de Soluciones Tecnológicas e IT

39

Expediente No		00. 07a 928	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

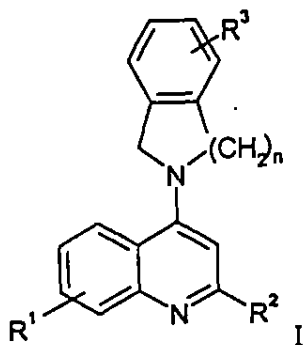
Observaciones:

Contiene Arte final

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula

5



en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcóxido C₁-C₄, hidróxido, amino, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄-amino, di-alquil-amino C₁-C₄ o halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, amino, pirrolidin-3-ol; pirrolidin-2-il-metanol o -NHCH₂CHROH;

R³ es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o -CH₂OH;

n es 1 o 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 2.- Compuestos de la fórmula I, de conformidad con la 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.

43
41

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.

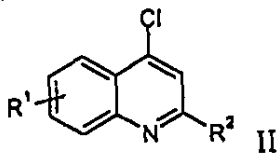
5 5.- Compuestos de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 4, que son
4-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina y
4-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinolina.

6.- Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos 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
15 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 neuro-
20 degeneración 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

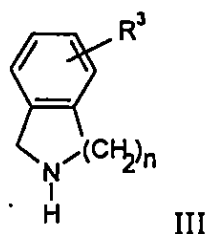
25 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



46
42

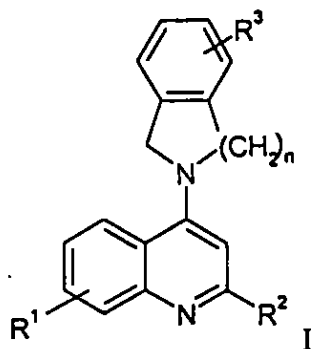
con una amina de la fórmula

5



a un compuesto de la fórmula

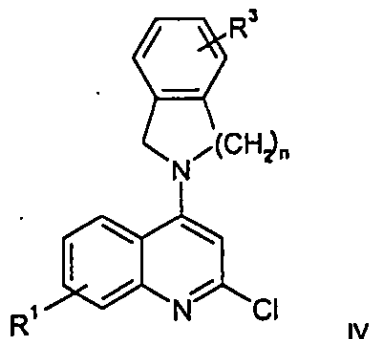
10



donde R^1 - R^3 y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1, o bien

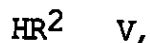
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



con un compuesto de la fórmula

25



en donde R^1 a R^3 y n tienen el significado indicado en la reivindicación 1 con la excepción de que R^2 no es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 o amino, para dar un compuesto de la fórmula I, y

47
43

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.

48
44

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.**

HACE CONSTAR

Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente registrado ante este Ministerio, como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL, ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presenta copia autenticada de la certificación del Ministerio de Justicia acerca de la vigencia de la resolución 1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días (19) del mes de diciembre de 1994.


Neibón Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

NST/gtm.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
01 SET 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
21 AGO 1998

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO
DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 JUL 1998
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO



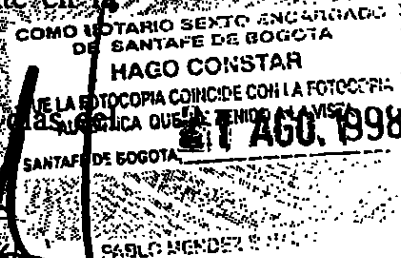
Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

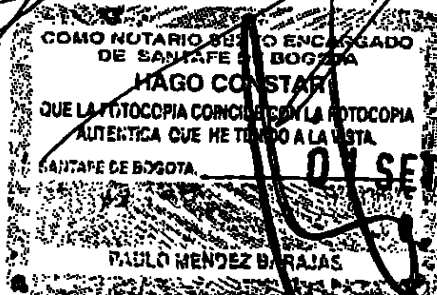
CERTIFICA:

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17
mes de noviembre de 1994.



JORGE LOIS SABOZAL SABOZAL



11/11/94

50
46

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

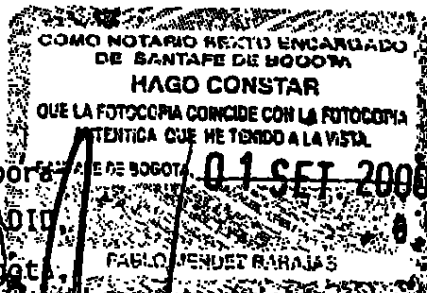
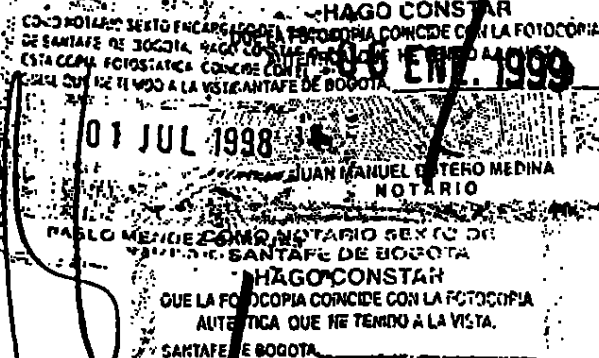
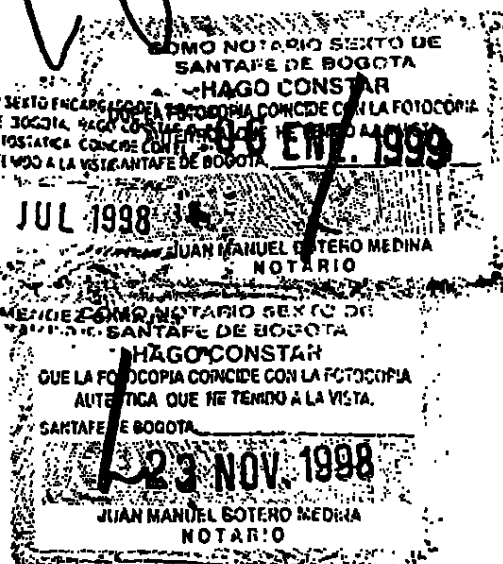
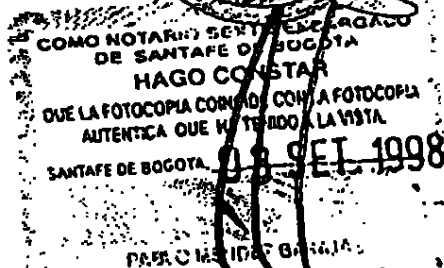
C E R T I F I C A :

Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, de 1994, es VIGENTE.

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).


MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA

CTM./



51
47

F. Hoffmann - La Roche AG - C-20484

REF: LLC-097-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

CERTIFICADO

Los documentos adjuntos son fiel copia de la solicitud de patente Europea según la descripción que aparece en la siguiente página, presentada originalmente.

No. de Solicitud de la Patente 99120131.0

El Presidente de la Oficina Europea de Patentes

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

(Firmado)

LA HAYA, 09 / 10 / 00

GR
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

52
48

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

Solicitud No.: 89120131.0
Fecha de Presentación: 08 / 10 / 99

Solicitante:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND

Título del Invento:
Derivados del Quinolin-4-ilo

Clasificación Internacional de la Patente:

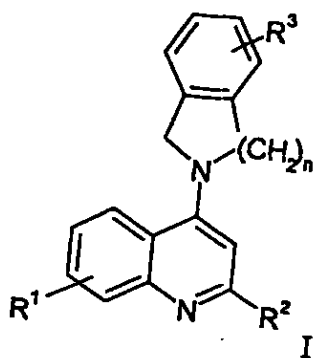
Estados Contratantes Designados en la Fecha de la
Presentación:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE


GABRIEL RUEDA CHADIO
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCIÓN 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la formula



donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de cadena corta, alcoxi de cadena corta, hidroxil, amino, nitro, ciano, alquilo-amino de cadena corta, alquilo-amino di-de cadena corta o halógeno;

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

R³ es hidrógeno o halógeno;

R es hidrógeno, alquilo de cadena corta o -CH₂OH;

n es 1 o 2;

y adición farmacéuticamente aceptable de sales de ácidos de las mismas.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 2 y R¹ y R³ son hidrógeno.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, que son

[Signature]
GABRIEL RUEDA CHAUD
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

54.
56

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

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

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

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1 y R¹ es hidrógeno y R³ es hidrógeno o halógeno.

5. Compuestos de acuerdo 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.

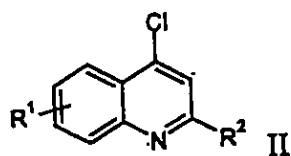
6. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de una de las reclamaciones 1 a 5 o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador inerte para el tratamiento de enfermedades.

7. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades basado en indicaciones terapéuticas para bloqueadores específicos de subtipo de receptor NMDA, que incluye formas agudas de neurodegeneración causadas, por ejemplo, por derrame cerebral y trauma cerebral, y formas crónicas de neurodegeneración como el mal de Alzheimer, mal de Parkinson, mal de Huntington, ALS (esclerosis lateral amiotrófica) y neurodegeneración asociada a infecciones bacterianas o virales, y dolor crónico o agudo.

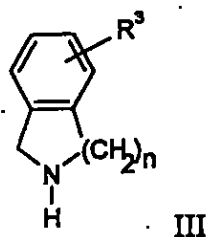
55
51

8. Un proceso para prepara un compuesto de la formula I como se define en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende:

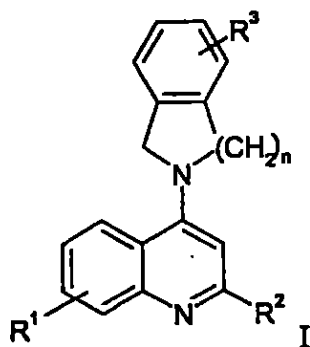
a) reacción de un compuesto de formula



con una amina de formula

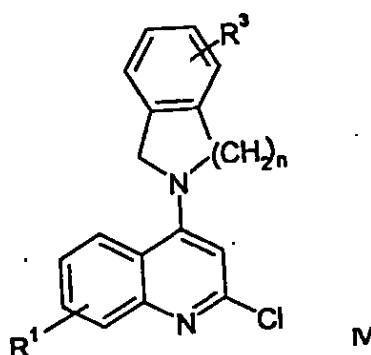


a un compuesto de formula



donde R¹-R³ y n tienen las importancias indicadas en la reivindicación 1, o

b) haciendo reaccionar un compuesto de formula



con un compuesto de formula

HR²

V,

donde R¹ a R³ y n son como se describen en la reivindicación 1 con la excepción de que R² no es hidrógeno, alquilo de cadena corta o amino,

para dar un compuesto de la formula I, y

si se desea, modificando uno o mas sustitutos dentro de las definiciones dadas anteriormente, o

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

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-5 cuando quiera que sea preparada mediante un proceso como el reivindicado en la reivindicación 8 o por un método equivalente.

10. El uso de compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1-5 para el tratamiento de enfermedades.

87
53

11. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento de enfermedades, basado en indicaciones terapéuticas para bloqueadores específicos de subtipo de receptor NMDA, que comprende formas agudas de neurodegeneración causadas, por ejemplo, por derrame cerebral y trauma cerebral, y formas crónicas de neurodegeneración como el mal de Alzheimer, mal de Parkinson, mal de Huntington, ALS (esclerosis lateral amiotrófica) y neurodegeneración asociada a infecciones bacterianas o virales, y dolor crónico o agudo, o para la fabricación de un medicamento que contenga a ese compuesto.

12. La invención tal como hasta aquí ha sido descrita.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Octubre 24 del 2000.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCIÓN 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99120131.0

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

**DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 09/10/00
LA HAYE, LE**



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

89
55

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99120131.0
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: 08/10/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Quinolín-4-yl derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:	Tag:	Aldenzzeichen:
State:	Date:	File no.
Pays:	Date:	Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

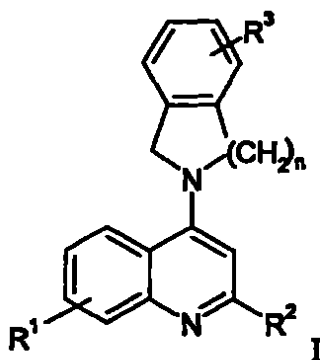
F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basle, Switzerland

Case 20484

EPO - Munich
62
08. Okt. 1999

Quinolin-4-yl derivatives

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein

- | | | |
|----|-------|---|
| 5 | R^1 | is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, amino, nitro, cyano, lower alkyl-amino, di-lower alkyl-amino or halogen; |
| | R^2 | is hydrogen, lower alkyl, amino, pyrrolidin-3-ol, pyrrolidin-2-yl-methanol or $-NHCH_2CH_2OH$; |
| | R^3 | is hydrogen or halogen; |
| 10 | n | is 1 or 2; |

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

The compounds of formula I and their salts are distinguished by valuable therapeutic properties. Compounds of the present invention are NMDA(N-methyl-D-aspartate)-
15 receptor subtype selective blockers, which have a key function in modulating neuronal activity and plasticity which makes them key players in mediating processes underlying development of CNS as well as learning and memory formation.

Rev 06.10.1999

1999-09-10-2000

- 3 -

Preferred compounds of formula I in the scope of the present invention are those, wherein n is 2 and R¹ and R³ are hydrogen. These are the following compounds:

(RS)-3-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propane-1,2-diol,

(S)-1-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propan-2-ol,

5 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamine and

4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline.

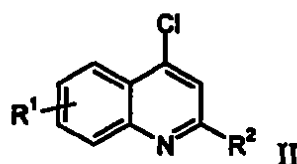
Compounds of the present invention, in which n is 1, R¹ is hydrogen and R³ is hydrogen or halogen, are further preferred, for example the following compounds:

4-(5-chloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline and

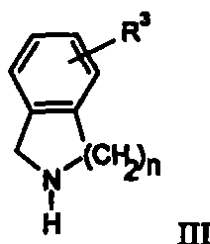
10 4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline.

The afore-mentioned compounds of formula I can be manufactured in accordance with the invention by

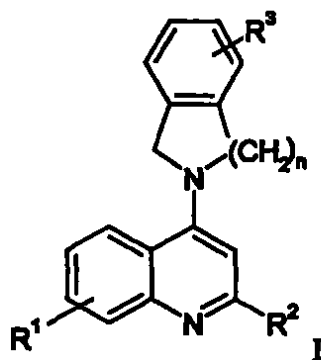
a) reacting a compound of formula



15 with an amine of formula



to a compound of formula



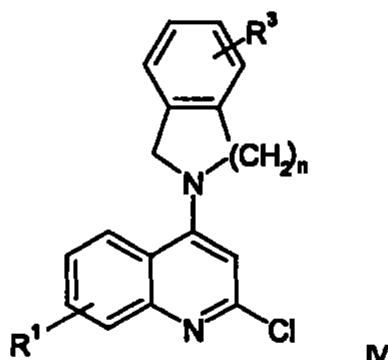
wherein R¹ - R³ and n have the significances given above, or

27

- 4 -

or

b) reacting a compound of formula



with a compound of formula

5

HR² V,

wherein R¹ to R³ and n have the significances given above with the exception that R² is not hydrogen, lower alkyl or amino,

to give a compound of formula I, and

if desired, modifying one or more substituents within the definitions given above, or

10 if desired, converting the compound of formula I obtained into a pharmaceutically acceptable salt.

In the following the preparation of compounds of formula I are described in more detail:

In accordance with the process variants, described above, and with the scheme 1, described below, compounds of formula I may be prepared by known procedures, for example the
15 following

-by reaction at 150-160°C of a 2-chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl) or a 2-chloro-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline with a primary or secondary amine using the neat amine as solvent, or

20 -by reaction at 140-150°C of a 4-chloro-quinoline with a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or a 2,3-dihydro-1H-isoindole in a stoichiometric fashion.

2-Chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolines and 2-chloro-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinolines were prepared using known methods (Curd, F. H. S.; Raison, C. G.; Rose, F. L.; J. Chem. Soc. 1947, 899) by reacting a 2,4-dihydroxy-quinoline with a

- 2 -

Under pathological conditions of acute and chronic forms of neurodegeneration overactivation of NMDA receptors is a key event for triggering neuronal cell death. NMDA receptors are composed of members from two subunit families, namely NR-1 (8 different splice variants) and NR-2 (A to D) originating from different genes. Members
5 from the two subunit families show a distinct distribution in different brain areas. Heteromeric combinations of NR-1 members with different NR-2 subunits result in NMDA receptors displaying different pharmaceutical properties. Possible therapeutic indications for NMDA receptor subtype specific blockers include acute forms of neurodegeneration caused, e.g., by stroke and brain trauma, and chronic forms of
10 neurodegeneration such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS (amyotrophic lateral sclerosis) and neurodegeneration associated with bacterial or viral infections, and, in addition, chronic and acute pain.

Objects of the invention are the compounds of formula I and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, the preparation of the compounds of formula I and
15 salts thereof, medicaments containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, the manufacture of such medicaments and the use of the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts in the control or prevention of illnesses, especially of illnesses and disorders of the kind referred to earlier, and, respectively, for the manufacture of corresponding medicaments.

20 The present invention embraces racemic mixtures and all their corresponding enantiomers.

The following definitions of the general terms used in the present description apply irrespective of whether the terms in question appear alone or in combination.

As used herein, the term "lower alkyl" denotes a straight- or branched-chain alkyl
25 group containing from 1 to 4 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and the like.

The term "halogen" denotes chlorine, iodine, fluorine and bromine.

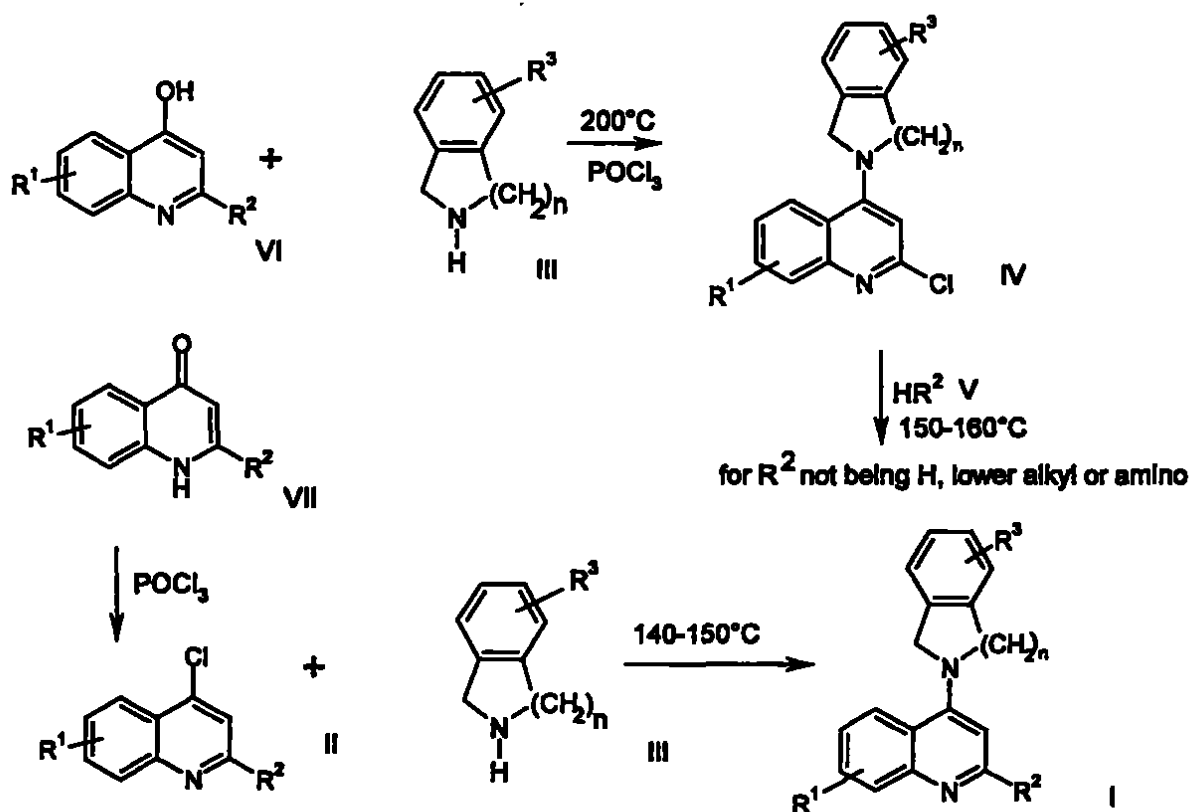
The term "lower alkoxy" denotes a group wherein the alkyl residue is as defined above.

30 The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or a 2,3-dihydro-1H-isoindole at 200°C followed by a treatment with a chlorinating agent like phosphorus oxychloride.

4-Chloro-quinolines were prepared using known methods by reacting the corresponding quinolin-4-ones with a chlorinating agent like phosphorus oxychloride (scheme 1)

Scheme 1



Pharmaceutically acceptable salts can be manufactured according to methods which are known per se and familiar to any person skilled in the art. The acid addition salts of compounds of formula I are especially well suited for pharmaceutical use.

In scheme 1 are described processes for preparation of compounds of formula I, starting from known compounds, from commercial products or from compounds, which can be prepared in conventional manner.

The preparation of compounds of formula I are described in more detail in working examples 1 - 18.

As mentioned earlier, the compounds of formula I and their pharmaceutically usable acid addition salts possess valuable pharmacodynamic properties. They are NMDA-receptor subtype selective blockers, which have a key function in modulating neuronal activity and plasticity which makes them key players in mediating processes underlying development of CNS as well as learning and memory formation.

The compounds were investigated in accordance with the test given hereinafter.

Test method

³H-Ro 25-6981 binding (Ro 25-6981 is [R-(R*,S*)]-a-(4-Hydroxy-phenyl)-b-methyl-4-(phenyl-methyl)-1-piperidine propanol)

- 5 Male Füllinsdorf albino rats weighing between 150-200 g were used. Membranes were prepared by homogenization of the whole brain minus cerebellum and medulla oblongata with a Polytron (10.000 rpm, 30 seconds), in 25 volumes of a cold Tris-HCl 50 mM, EDTA 10 mM, pH 7.1 buffer. The homogenate was centrifuged at 48,000 g for 10 minutes at 4°C. The pellet was resuspended using the Polytron in the same volume of buffer and the
10 homogenate was incubated at 37°C for 10 minutes. After centrifugation the pellet was homogenized in the same buffer and frozen at -80°C for at least 16 hours but not more than 10 days. For the binding assay the homogenate was thawed at 37°C, centrifuged and the pellet was washed three times as above in a Tris-HCl 5 mM, pH 7.4 cold buffer. The final pellet was resuspended in the same buffer and used at a final concentration of 200 mg
15 of protein/mL

- ³H-Ro 25-6981 binding experiments were performed using a Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 buffer. For displacement experiments 5 nM of ³H-Ro 25-6981 were used and non specific binding was measured using 10 mM of tetrahydroisoquinoline and usually it accounts for 10% of the total. The incubation time was 2 hours at 4°C and the assay was stopped by
20 filtration on Whatmann GF/B glass fiber filters (Unifilter-96, Packard, Zürich, Switzerland). The filters were washed 5 times with cold buffer. The radioactivity on the filter was counted on a Packard Top-count microplate scintillation counter after addition of 40 mL of microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland).

- The effects of compounds were measured using a minimum of 8 concentrations and
25 repeated at least once. The pooled normalized values were analyzed using a non-linear regression calculation program which provide IC₅₀ with their relative upper and lower 95% confidence limits.

The IC₅₀(μM) of compounds of formula I, tested in accordance with the above mentioned methods, is <1μM.

- 30 The compounds of formula I and their salts, as herein described, can be incorporated into standard pharmaceutical dosage forms, for example, for oral or parenteral application with the usual pharmaceutical adjuvant materials, for example, organic or inorganic inert carrier materials, such as, water, gelatin, lactose, starch, magnesium stearate, talc, vegetable oils, gums, polyalkylene-glycols and the like. The
35 pharmaceutical preparations can be employed in a solid form, for example, as tablets,

suppositories, capsules, or in liquid form, for example, as solutions, suspensions or emulsions. Pharmaceutical adjuvant materials can be added and include preservatives stabilizers, wetting or emulsifying agents, salts to change the osmotic pressure or to act as buffers. The pharmaceutical preparations can also contain other therapeutically active substances.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, be fitted to the individual requirements in each particular case. In the case of oral administration the dosage lies in the range of about 0.1 mg per dosage to about 1000 mg per day of a compound of general formula I although the upper limit can also be exceeded when this is shown to be indicated.

The following examples illustrate the present invention in more detail. However, they are not intended to limit its scope in any manner. All temperatures are given in degree Celsius.

Example 1

(RS)-3-[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propane-1,2-diol hydrochloride

2-Chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline (0.44 g, 1.5 mmol) and (RS)-3-amino-1,2-propanediol (0.82 g, 9.0 mmol) were mixed and heated at 150-160 °C for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and water (15 ml) was added. The resulting solid was filtrated, dried and chromatographed over silica gel (CH₂Cl₂-MeOH, 19:1 then 9:1) to provide a white foam which was dissolved in MeOH. HCl-Et₂O was added to provide (RS)-3-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propane-1,2-diol hydrochloride (0.4 g, 69 %) as an offwhite foam, MS: m/e = 349 (M⁺).

Following the general method of example 1 the compounds of example 2 to example 5 were prepared.

Example 2

2-[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-ethanol hydrochloride

The title compound, MS: m/e = 320.3 (M+H⁺), was prepared from 2-chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline and ethanolamine.

Example 3

(S)-1-[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propan-2-ol hydrochloride

- 8 -

The title compound, MS: $m/e = 334.3$ ($M+H^+$), was prepared from 2-chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline and S(+)-1-amino-2-propanol.

Example 4

5 (R)-1-[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-yl]-pyrrolidin-3-ol hydrochloride

The title compound, m.p. 270-274°C, $[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ ($c = 0.54$, methanol) and MS: $m/e = 346.3$ ($M+H^+$), was prepared from 2-chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline and (R)-3-hydroxypyrrolidine.

Example 5

10 (R)-[1-[4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-yl]-pyrrolidin-2-yl]-methanol

The title compound, m.p. 74-80 °C, $[\alpha]_D^{25} = +63.2^\circ$ ($c = 0.53$, methanol) and MS: $m/e = 360.3$ ($M+H^+$), was prepared from 2-chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline and D-prolinol.

Example 6

15 4-(5-Chloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline hydrochloride

A mixture of 4-chloroquinoline (0.245 g, 1.5 mmol) and 5-Chloro-2,3-dihydro-1H-isoindole (0.23 g, 1.5 mmol) was heated at 140-150 °C for 4 hours under Argon then cooled to room temperature. The crude product was recrystallized with methanol to provide 4-(5-Chloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline hydrochloride (0.115 g, 24%)
20 as white solid, m.p. 270-275°C and MS: $m/e = 280$ (M^+).

5-Chloro-2,3-dihydro-1H-isoindole is a known compound and has been prepared as described in the following reference: EP 343560

Following the general method of Example 6 the compounds of Example 7 to Example 18 were prepared.

25

Example 7

4-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline hydrochloride

The title compound, m.p. 264-267°C and MS: $m/e = 247.3$ ($M+H^+$), was prepared from 4-chloroquinoline and 2,3-dihydro-1H-isoindole.

Example 8

30 4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamine

The title compound, MS: $m/e = 276.3$ ($M+H^+$), was prepared from 4-chloro-quinolin-2-ylamine and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 9

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline hydrochloride

The title compound, m.p. 200°C, and MS: m/e = 260 (M⁺), was prepared from 4-chloro-quinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

5

Example 10

The title compound, m.p. 218-219°C, and MS: m/e = 291.2 (M+H⁺), was prepared from 4-chloro-6-methoxy-quinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 11

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-7-methoxy-quinoline hydrochloride

10

The title compound, MS: m/e = 291.2 (M+H⁺), was prepared from 4-chloro-7-methoxy-quinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 12

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-8-methoxy-quinoline hydrochloride

15

The title compound, m. p. 240 °C MS: m/e = 291.2 (M+H⁺), was prepared from 4-chloro-8-methoxy-quinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 13

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-7-methyl-quinoline hydrochloride

The title compound, m. p. 251-252 °C MS: m/e = 275.3 (M+H⁺), was prepared from 4-chloro-7-methyl-quinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

20

Example 14

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2-methyl-quinoline hydrochloride

The title compound, m. p. 210-211 °C MS: m/e = 275.3 (M+H⁺), was prepared from 4-chloroquinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 15

25

7-Chloro-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline hydrochloride

The title compound, MS: m/e = 295.3 (M+H⁺), was prepared from 4,7-dichloroquinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 16

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-8-fluoro-quinoline hydrochloride

30

The title compound, MS: m/e = 279.2 (M+H⁺), was prepared from 4-chloro-8-fluoroquinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

4-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-6-ol hydrochloride

The title compound, MS: $m/e = 277.2$ ($M+H^+$), was prepared 4-chloro-quinolin-6-ol and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example 18

4-(3,4-Dihydro-1H-isquinolin-2-yl)-6-fluoro-quinoline hydrochloride

The title compound, MS: $m/e = 279.2$ ($M+H^+$), was prepared 4-chloro-6-fluoroquinoline and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Example A

Tablet Formulation (Wet Granulation)

Item	Ingredients	mg/tablet			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	Compound of formula 1	5	25	100	500
2.	Lactose Anhydrous DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Microcrystalline Cellulose	30	30	30	150
5.	Magnesium Stearate	1	1	1	1
	Total	167	167	167	835

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2, 3 and 4 and granulate with purified water.
2. Dry the granulation at 50°C.
- 15 3. Pass the granulation through suitable milling equipment.
4. Add item 5 and mix for three minutes; compress on a suitable press.

Example B

Capsule Formulation

Item	Ingredients	mg/capsule			
		5 mg	25mg	100mg	500mg
5	1. Compound of formula 1	5	25	100	500
	2. Hydrous Lactose	159	123	148	---
	3. Corn Starch	25	35	40	70
	4. Talc	10	15	10	25
	5. Magnesium Stearate	1	2	2	5
10	Total	200	200	300	600

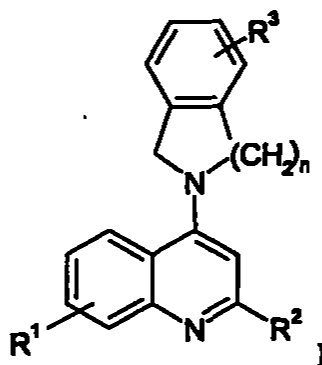
Manufacturing Procedure

- 1 Mix items 1, 2, and 3 in a suitable mixer for 30 minutes.
- 2 Add items 4 and 5 and mix for 3 minutes.
- 3 Fill into a suitable capsule.
- 15 4 Add item 5 and mix for three minutes; compress on a suitable press.

ClaimsEPO - Munich
62

08 Okt. 1999

1. Compounds of formula



wherein

- 5 R^1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, amino, nitro, cyano, lower alkyl-amino, di-lower alkyl-amino or halogen;
- R^2 is hydrogen, lower alkyl, amino, pyrrolidin-3-ol, pyrrolidin-2-yl-methanol or $-NHCH_2CH_2OH$;
- R^3 is hydrogen or halogen;
- 10 R is hydrogen, lower alkyl or $-CH_2OH$;
- n is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein n is 2 and R^1 and R^3 are hydrogen.

15

3. Compounds according to claim 2, which are

(RS)-3-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propane-1,2-diol,
 (S)-1-[4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamino]-propan-2-ol,
 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinolin-2-ylamine and
 20 4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-quinoline.

4. Compounds according to claim 1, wherein n is 1 and R^1 is hydrogen and R^3 is hydrogen or halogen.

5. Compounds according to claim 4, which are

32

- 13 -

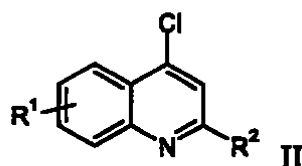
4-(5-chloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline and
4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-quinoline.

6. A medicament containing one or more compounds of any one of claims 1 to 5
or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an inert carrier for the treatment of
5 diseases.

7. A medicament according to claim 6 for the treatment of diseases based on
therapeutic indications for NMDA receptor subtype specific blockers, which include
acute forms of neurodegeneration caused, e.g., by stroke and brain trauma, and
chronic forms of neurodegeneration such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease,
10 Huntington's disease, ALS (amyotrophic lateral sclerosis) and neurodegeneration
associated with bacterial or viral infections, and chronic or acute pain.

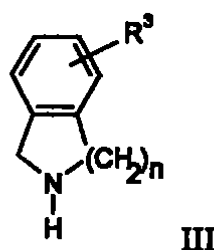
8. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1,
which process comprises

a) reacting a compound of formula

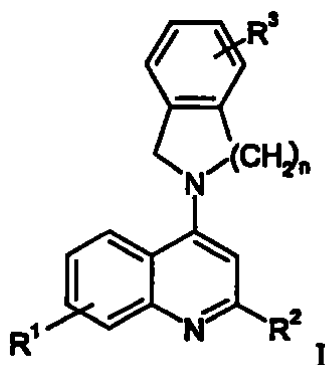


15

with an amine of formula



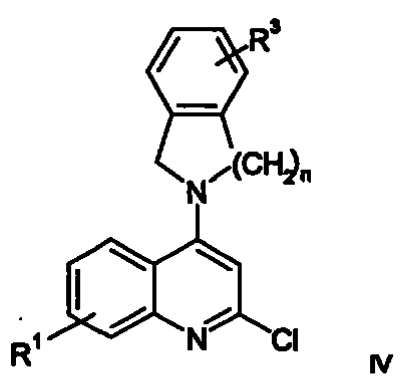
to a compound of formula



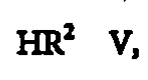
wherein $R^1 - R^3$ and n have the significances given in claim 1, or

or

b) reacting a compound of formula



5 with a compound of formula



wherein R^1 to R^3 and n are as described in claim 1 with the exception that R^2 is not hydrogen, lower alkyl or amino,

to give a compound of formula I, and

10 if desired, modifying one or more substituents within the definitions given above, or

if desired, converting the compound of formula I obtained into a pharmaceutically acceptable salt.

9. A compound according to any one of claims 1-5 whenever prepared by a process as claimed in claim 8 or by an equivalent method.

15 10. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 - 5 for the treatment of diseases.

11. The use of a compound in accordance with claim 14 for the treatment of diseases based on therapeutic indications for NMDA receptor subtype specific blockers, which include acute forms of neurodegeneration caused e.g, by stroke and
20 brain trauma, and chronic forms of neurodegeneration such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS (amyotrophic lateral sclerosis) and neurodegeneration associated with bacterial or viral infections, and chronic or acute pain, or for the manufacture of a medicament containing such a compound.

12. The invention as hereinbefore described.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 68

Radicación no 00-74928

Concepto Técnico no 1249

Clasificación Internacional de Patentes: A 61 K 31/47 // 31/395

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

EXAMINADOR TÉCNICO
202049

Bogotá D. C., Septiembre 4 de 2002

Folio: 70

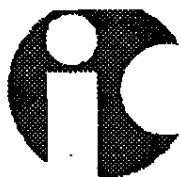
Concepto técnico: 1249

Observaciones:

- Se cambió el capítulo reivindicatorio folios 22 al 25 por los folios 44 al 47 con los cambios solicitados en el primer examen de forma.
- Se cambió el extracto para publicación folio 26 por el folio 43.
- Se cambió la tarjeta para el archivo temático folio 27 por el folio 42 y se archivó.

EXAMINADOR TÉCNICO:
202049

Bogotá D. C., Septiembre 4 de 2002



Folio: 71

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-74928
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2121
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los

24 DTC. 2002

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

202049

527

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-74928

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE

FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

Bogotá D.C., Octubre de 2003

68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-74928

EDICTO No. 17827

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 31231 de 31-OCT-2003. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor José Antonio Lloreda, o a quien haga sus veces, quien actúa como apoderado de F. Hoffmann - La Roche AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

31 OCT. 2003

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 12-NOV-2003 

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 17827

Este edicto se desfija hoy 26-NOV-2003 a las cinco (5:00 p.m.) 