

30 / 31

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 84848, Santafé de Bogotá,
Colombia, S.A.
Tel: (071) 6168091 - 6168091 - 6161889 - 6161889
Fax: (071) 6161889

2385/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 00084393]
Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 00084393 00000001 Folios: 21
Fecha (IMP): 2001-01-05 16:14:57
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 4016 notificado por estado de 30 de noviembre, relacionado con el concepto técnico 1970 de 24 de noviembre de 2000, manifiesto lo siguiente:

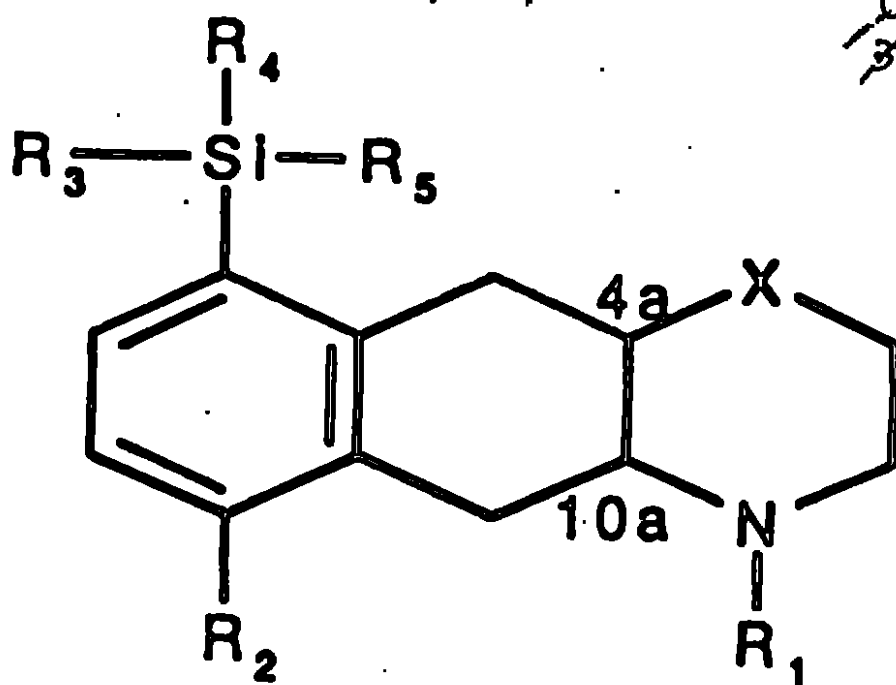
1. Acompaño el arte final de la fórmula química característica en tamaño 12 x 12 cm (por duplicado) y una copia en tamaño 6 x 6 cm.
2. Acompaño la copia certificada con la correspondiente traducción de la solicitud de patente No. 19954847.1, base de la prioridad en este caso, la cual fue presentada en Alemania el 15 de noviembre de 1999.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así me acojo al plazo de prórroga establecido en el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión de Acuerdo de Cartagena y atentamente solicito que se me indique cuáles son los requisitos faltantes y que se expida un auto en donde se indique se concede la prórroga para proceder a cancelar las tasas oficiales correspondientes (*aunque este memorial se está presentando después del 1 de diciembre de 2000, fecha en la cual entró en vigencia la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, es claro que los plazos otorgados bajo la Decisión 344 y sus prórrogas se regirán por la mencionada Decisión*). Finalmente, solicito que de conformidad con lo indicado en los artículos 3º, inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del OCA, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228-Cód. 5376

Se retiraron los folios
35 y 36 correspondientes al arte final
16-09-02



I

REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de Prioridad
sobre la presentación de una solicitud de patente**

Número de referencia: 199 54 847.1

Fecha de solicitud: 15 de Noviembre de 1999

Solicitante/Propietario: Novartis AG,
domiciliada en Basilea, Suiza

Título: Compuestos orgánicos

Clasif. Int. de Patentes: C 07 F, C07 D, A 61 P

Los documento adjuntos son una copia fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

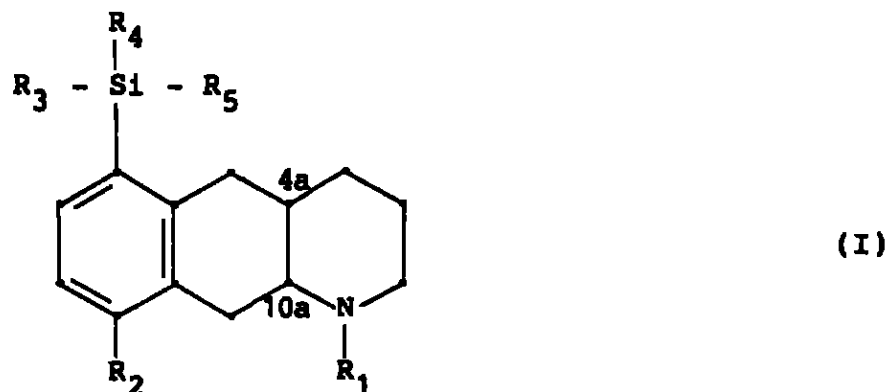
Munich, 21 de Septiembre del 2000

El Presidente de la Oficina Alemana de Patentes y Marcas

Por encargo: Nietiedt
(Firma y Sello Oficial)

Reivindicaciones:

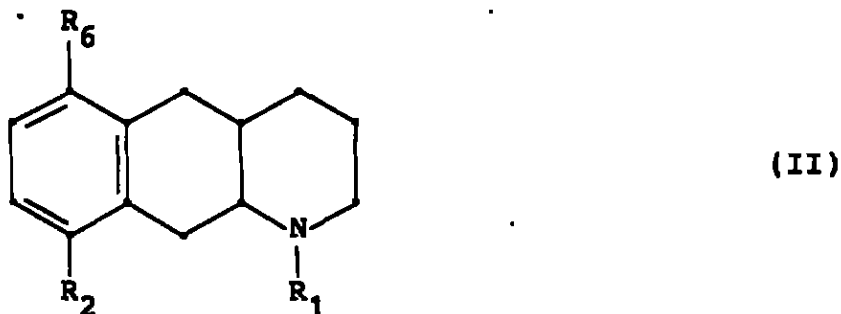
1. Compuestos de la fórmula I



en donde R_1 representa hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 5 átomos de carbono, para lo cual el enlace doble no es vecino del átomo de nitrógeno, o bien representa bencilo; R_2 significa hidroxilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 , R_4 y R_5 significan cada uno independientemente de los otros alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición ácidas.

2. La (-)-trans-9-metoxi-N-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-metilsilil-benzo-[g]quinolina y sus sales de adición ácidas.

3. Procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y de sus sales de adición ácidas, caracterizado porque en los compuestos de la fórmula II



en donde R_1 y R_2 están definidos como en la reivindicación 1 y R_6 significa cloro, bromo o yodo, se substituye el halógeno por un grupo trialquilsililo y, si se desea, los compuestos de

la fórmula I obtenidos se transforman en sus correspondientes sales de adición ácida.

4. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o una sal de adición ácida de tal compuesto la cual es compatible fisiológicamente y sustancias inertes farmacológicamente.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o una sal de adición ácida de tal compuesto la cual es compatible fisiológicamente, para uso como producto farmacéutico.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 54 847.1

Anmeldetag: 15. November 1999

Anmelder/Inhaber: Novartis AG, Basel/CH

Bezeichnung: Organische Verbindungen

IPC: C 07 F, C 07 D, A 61 P

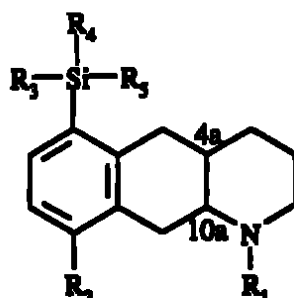
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Notariat

Organische Verbindungen

Die Erfindung betrifft neue Benzo[g]chinoline der Formel I,



I

worin R_1 , Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei die Doppelbindung nicht zu dem Stickstoffatom benachbart ist, oder Benzyl bedeutet, R_2 für Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und R_3 , R_4 und R_5 , unabhängig voneinander, je Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und ihre Säureadditionssalze.

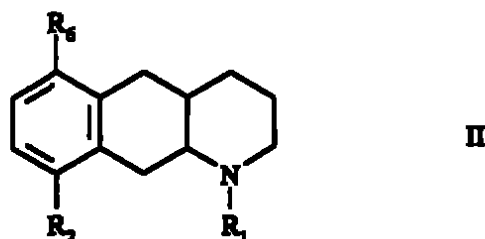
Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch (wenigstens) zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aus, in Stellung 4a und 10a. Sie können deshalb in racemischer oder optisch aktiver Form vorliegen. Gegenstand der Erfindung sind sowohl die Racemate wie auch die Enantiomere.

In Stellung 4a und 10a können die Verbindungen der Formel I sowohl cis- wie auch trans-verknüpft sein. Die trans-Verbindungen sind bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Säureadditionssalze vorliegen. Sowohl die freie Form wie auch die Salzform sind Gegenstand der Erfindung. Beispiele von Säureadditionssalzformen sind die Hydrochloride, die Hydrobromide, die Hydrogenmaleinate und die Hydrogenfumarate.

Die in den Verbindungen der Formel I enthaltenen, vorstehend definierten Alkyl- und Alkoxygruppen enthalten vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl oder Methoxy dar.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und Ihren Säureadditionssalzen, indem man in Verbindungen der Formel II,



worin R_1 , und R_2 obige Bedeutung besitzen und R_6 Chlor, Brom oder Jod bedeutet, das Halogen durch eine Trialkylsilylgruppe substituiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die Substitution des Halogens durch eine Trialkylsilylgruppe kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden, z.B. durch Halogen-Metall-Austausch mit n-Butyllithium und anschliessender Umsetzung mit einem entsprechenden Trialkyl-halogen-silan, in einem aprotischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran.

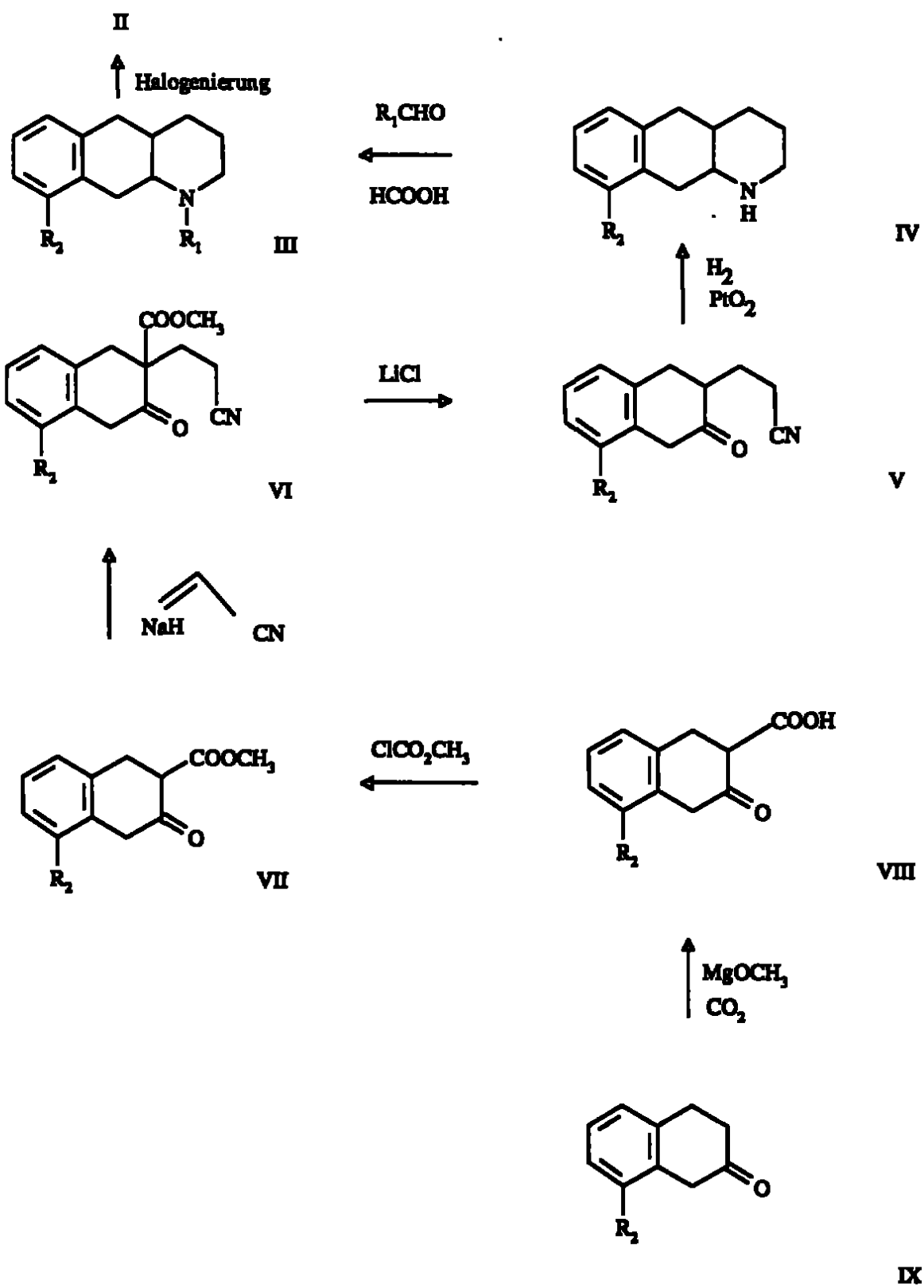
Die Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionsgemische und die Reinigung der so gewonnenen Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder in Form ihrer Additionssalze mit Säuren vorliegen. Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können ausgehend von Verbindungen der Formel IX nach dem folgenden Reaktionsschema, nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise wie im Beispiel unter a) bis g) beschrieben, hergestellt werden.

Die Racemattrennung, falls erwünscht, kann z.B. auf der Stufe der Verbindungen der Formel III nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise wie im Beispiel unter f) beschrieben, erfolgen.

Soweit die Herstellung der Ausgangsprodukte nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.



Die Verbindungen der Formel I und Ihre Säureadditionssalze zeichnen sich durch pharmakologische Wirkung aus und sind deshalb verwendbar als Pharmazeutika.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden am Modell der Ratte mit bilateral adiertem Hypothalamus geprüft. In diesem Versuch werden männliche Tiere im Gewicht von ca. 250g mit Pentobarbital (40 mg/kg i.p.) narkotisiert und mit 19,5 bis 26 µg 6-OH-Dopamin im vorderen Hypothalamus (Injektionsdauer: 15 Minuten) behandelt. Nach drei Tagen werden das Verhalten im Beobachtungskäfig und die Motorik in der Lichtschanke bestimmt und die Substanzwerte statistisch mit Kontrollwerten verglichen.

Die Verbindungen bewirken in diesem Versuch mit Dosen von ca. 0,1 bis 20 mg/kg p.o. einen antagonistischen Effekt auf die hervorgerufene Verhaltens-Hypokinesie. Diese Aktivität weist auf eine zentrale, noradrenerge Wirkung hin.

Ferner bewirken die Verbindungen im Schlaf/Wach-Zyklus bei der chronisch implantierten Ratte mit 1 bis 100 mg/kg p.o. eine Vigilanzerhöhung, indem sie eine Verlängerung der Wachphasen hervorrufen. So beträgt z.B. die Vigilanzerhöhung mit dem (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-6-trimethylsilyl-benzo[g]chinolin 20 % nach 10 mg/kg p.o. und 60 % nach 30 mg/kg p.o.

Aufgrund dieser Wirkungen können die erfindungsgemässen Verbindungen als Psychostimulantien und Antidepressiva Anwendung finden.

Dazu bewirken die erfindungsgemässen Verbindungen eine Verminderung der Sterblichkeit bei dem Occlusionsmodell der mittleren zerebralen Arterie (MCA) bei Ratten in einer Dosierung von 1 bis 30 mg/kg/Tag p.o. [siehe A. Tamura et al., J. Cereb. Blood Flow Metabol. 1, 53-60 (1981), A. Sauter, M. Rudin, Stroke 17, 1228-1234 (1986)]. Die Verbindungen werden oral jeden Tag vom dritten Tag an nach der MCA-Occlusion drei Wochen lang verabreicht.

41
14
62

Die Verbindungen sind daher geeignet zur Prophylaxe und Therapie von Zuständen, die mit zerebraler Ischämie verbunden sind, zum Beispiel Schlaganfall.

Für diese therapeutischen Wirkungen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der verwendeten Verbindung, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und Schwere der zu behandelnden Zustände ab. Im allgemeinen sind jedoch bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten bei täglichen Dosen von ca. 0,1 bis 50 mg/kg Tierkörpergewicht. Bei grösseren Säugetieren, beispielsweise Menschen, beträgt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von ca. 1 bis 100 mg der Verbindung, die zweckmässigerweise, beispielsweise, in Teildosen bis 4 mal täglich verabreicht wird.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können auf jedem üblichen Weg verabreicht werden, insbesondere enteral, vorzugsweise oral, beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln oder parenteral, beispielsweise in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls therapeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe Verbindung zusammen mit zumindest einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Einheitsdosisformen enthalten beispielsweise von ca. 0,25 bis 50 mg einer erfindungsgemässen Verbindung.

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Erfindung. Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

BEISPIEL: (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-6-trimethylsilyl-benzo[g]chinolin

2,4 g (7,7 mmol) (-)-trans-6-Brom-9-methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenzo[g]chinolin werden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf -70° und addiert - unter Argon - 14,1 ml (23 mmol) n-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan). Anschliessend fügt man 2 ml (15,4 mmol) Trimethylchlorsilan zu, lässt die Mischung auf 0° kommen und 2 Stunden rühren. Der Ansatz wird mit einer 1 N Natronlauge und Brine gewaschen. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase und dampft ein. Man erhält (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-6-trimethylsilylbenzo[g]chinolin. Daraus gewinnt man in Aceton mit Fumarsäure das entsprechende (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-6-trimethylsilylbenzo[g]chinolin-hydrogenfumarat mit dem Schmelzpunkt $186-187^{\circ}$ und dem Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 69^{\circ}$ ($c = 0.48$; Methanol); Umkristallisation aus Methanol, Aceton, Ether.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) 3-Carboxy-8-methoxy-2-tetralon (Verbindung der Formel VIII)

13,50 g (0,56 mol) Magnesiumspäne werden in 1,25 Liter Methanol gegeben und die Mischung auf $50-55^{\circ}$ erwärmt und gerührt. Nach 0,5 Stunden werden weitere 20,45 g (0,84 mol) Magnesiumspäne addiert und die Temperatur weiterhin 1,5 Stunden auf $50-55^{\circ}$ gehalten. Dann gibt man noch einmal 20,45 g (0,84 mol) Magnesiumspäne zu und hält die Mischung wiederum 1,5 Stunden bei ca. 50° . Anschliessend wird das Methanol grösstenteils abgedampft, man addiert zum Rückstand 1,1 Liter Dimethylformamid und lässt die Mischung 12 Stunden unter Argon stehen. Dann leitet man bis zur Sättigung Kohlendioxidgas in die Lösung (ca. 4 Stunden). In diese Mischung tropft man eine Lösung von 55 g (0,31 mol) 8-Methoxy-2-tetralon in 100 ml Dimethylformamid ein. Die Reaktionslösung wird dann 4 Stunden auf eine Innentemperatur von 133° unter Argon erwärmt und anschliessend aufgearbeitet. In zwei Arbeitsgängen wird jeweils die Hälfte der Reaktionsmischung in 1,5 Liter 10 %iger Salzsäure (ca. -10°) getropft. Man lässt jeweils

30 Minuten bei -10° nachrühren. Das ausgefallene 3-Carboxy-8-methoxy-2-tetralon wird abfiltriert und mit einem Liter Eiswasser gewaschen. Man rührt anschliessend den kristallinen Teil 20 Minuten bei 0° in 100 ml Methanol und saugt vom Methanol ab, wäscht das Produkt mit 20 ml Ether/Petrolether (1 : 1) und trocknet den Rückstand. Man erhält 3-Carboxy-8-methoxy-2-tetralon vom Schmelzpunkt $114-117^{\circ}$ (Zers.).

b) 3-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2-tetralon (Verbindung der Formel VII)

550 ml Methylenchlorid werden auf 0° gekühlt und dazu 49,50 g (0,22 mol) 3-Carboxy-8-methoxy-2-tetralon addiert. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man 21,11 g (0,22 mol) Chlorameisensäuremethylester. Dann bei 5° Innentemperatur erfolgt die Zugabe von 34 ml Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid und man lässt 2 Stunden bei 5° rühren. Anschliessend tropft man 125 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab und dampft das Solvens weitgehend ein. Der Rückstand wird mit Methanol versetzt und das Produkt ausgefällt. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen erhält man 3-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2-tetralon vom Schmelzpunkt $106-108^{\circ}$.

c) 3-Methoxycarbonyl-3-(2-cyanethyl)-8-methoxy-2-tetralon (Verbindung der Formel VI)

2,34 g (10 mmol) 3-Methoxycarbonyl-8-methoxy-2-tetralon werden in 50 ml absolutem Toluol und 14 ml absolutem Methanol gelöst. Dazu gibt man unter Inertgas 0,81 g (15 mmol) Acrylnitril und 10 mg Natriumhydrid (55%ige Dispersion in Öl). Man lässt 20 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Durch Zugabe von methanolischer Salzsäure wird die Reaktionsmischung auf pH 1 eingestellt und anschliessend das Solvens eingedampft. Man erhält rohes 3-Methoxycarbonyl-3-(2-cyanethyl)-8-methoxy-2-tetralon nach Chromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid mit 0,8 % Methanol) und Kristallisation aus Aceton/Petrolether vom Schmelzpunkt $120-121^{\circ}$.

d) 3-(2-Cyanethyl)-8-methoxy-2-tetralon (Verbindung der Formel V)

5,7 g (20 mmol) 3-Methoxycarbonyl-3-(2-cyanethyl)-8-methoxy-2-tetralon werden in 130 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid bei 75° gelöst. Dazu gibt man 1,85g (44 mmol) Lithiumchlorid und lässt 20 Stunden bei 75° rühren. Anschliessend giesst man das Reaktionsprodukt auf 1 Liter Wasser und extrahiert die Mischung mit Ether. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird das resultierende Oel chromatographiert (Kieselgel, Methylenchlorid). Man erhält 3-(2-Cyanethyl)-8-methoxy-2-tetralon vom Schmelzpunkt 68-69 °.

e) trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin
(Verbindung der Formel III)

6,6 g (29 mmol) 3-(2-Cyanethyl)-8-methoxy-2-tetralon werden in 150 ml Ethanol-Chloroform (1:1) gelöst. Man fügt 0,6 g Platinoxid zu und hydriert die Suspension unter Schütteln während 30 Stunden bei einem initialen Druck von 40 psi. Die Reduktionsmischung wird anschliessend filtriert, eingeeengt und der erhaltene Rückstand in 1 N wässriger Natriumbicarbonat-Lösung/Methylenchlorid extrahiert. Man erhält als rohes Oel die Diastereomere von cis- und trans-9-Methoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin. Von diesem Diastereomerengemisch werden 1,78 g (8,2 mmol) in 1,96 ml 37 %iger wässriger Formaldehyd-Lösung und 1,31 ml Ameisensäure gelöst und die Mischung auf 70° unter Argon erwärmt und gerührt. Nach 1,5 Stunden extrahiert man die Mischung mit Wasser/konz. Ammoniak, Wasser/Eis und Methylenchlorid. Das nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Oel wird chromatographiert (Kieselgel, Methylenchlorid mit 1 % Methanol und 0,1 % Ammoniak). Man erhält trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin vom Schmelzpunkt 85-87°.

Bei der Chromatographie erhält man ausserdem cis-9-Methoxymethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro- benzo[g]chinolin.

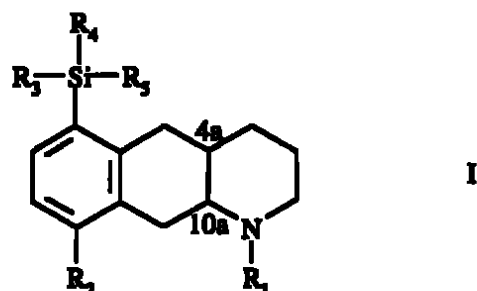
¹H-NMR (360 MHz, CDC13): H C10a = 2,9 ppm (m).

f) (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin

5,00 g (21,6 mmol) trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]-chinolin werden in 150 ml Aceton gelöst. Dazu gibt man eine Lösung von 8,73 g (21,6 mmol) (-)-Di-0,0'-p-toluoyl-L-(+)-weinsäure in 100 ml Aceton. Das ausfallende Salz wird bei Raumtemperatur noch eine Stunde gerührt und abfiltriert. Das Salz wird anschliessend aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Danach wird das Salz in einer Mischung von Eiswasser/konz. Ammoniak/Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Man erhält (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin. $[\alpha]_D^{20} = -166^\circ$ (c = 0,5 Methylenchlorid); Schmelzpunkt: 70°. Als Di-0, 0'-p-toluoyl-L-(+)-tartrat: Schmelzpunkt: 169-170°.

g) (-)-trans-6-Brom-9-methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin
(Verbindung der Formel II)

2,31 g (10 mmol) (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin werden in einer Mischung aus 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und auf 0° gekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man 20 mmol Brom - in Tetrachlorkohlenstoff gelöst - zu. Der Ansatz wird nach einer Stunde mit einer 20 %igen Natriumhydrogensulfit-Lösung und 2 N Natronlauge gewaschen, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird flash-chromatographiert (Kieselgel 60, Methylenchlorid, 2 % Methanol, 0,2 % konz. Ammoniak). Man erhält nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Ether (-)-trans-6-Brom-methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]chinolin mit einem Zersetzungspunkt bei 265-267°.

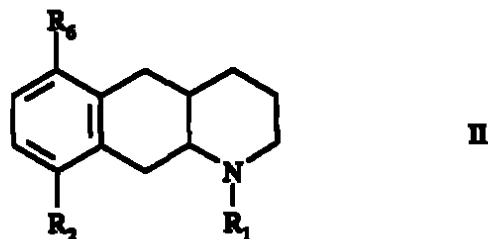
PATENTANSPRUECHE:**1. Verbindungen der Formel I,**

worin R₁, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei die Doppelbindung nicht zu dem Stickstoffatom benachbart ist, oder Benzyl bedeutet, R₂ für Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und R₃, R₄ und R₅, unabhängig voneinander, je Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und ihre Säureadditionssalze.

2. Das (-)-trans-9-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-methylsilyl-benzo-[g]chinolin und seine Säureadditionssalze.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man in Verbindungen der Formel II,



47 20
53

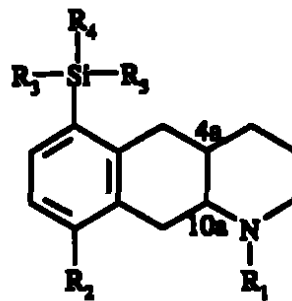
worin R_1 , und R_2 wie im Anspruch 1 definiert sind und R_3 Chlor, Brom oder Jod bedeutet, das Halogen durch eine Trialkylsilylgruppe substituiert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz einer dieser Verbindungen, zusammen mit pharmakologisch indifferenten Stoffen.

5. Eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz einer dieser Verbindungen, zur Anwendung als Pharmazeutikum.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

worin R_1 , bis R_5 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, und ihre Herstellung.

Die Verbindungen der Formel I können als Heilmittel verwendet werden.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 55

Radicación no 00-84383

Concepto Técnico no 1412

Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/5375 // 31/435 // 31/895

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.28-b). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.28-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-f). |
| 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., 18 de septiembre de 2002

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

Folio 58

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

REFERENCIA: Radicación No.	00-84383
Trámite	002
Evento	001
Actuación	416
Oficio No.	1923
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, D.C., a los


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 01-03-2003. El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 528 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 31-03-2003. El término hábil señalado por la ley expiró 01-07-2003 el y SI___NO___ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202048

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-84383

EDICTO No. 17447

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 29778 de 22-OCT-2003. Que el contenido de la parte resolutoria 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 a la doctora Jimena Escobar Uribe, o a quien haga sus veces, quien actúa como apoderada de Novartis AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceda el recurso de reposición interpusiendo ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá, D.C., a los 22 OCT. 2003

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO DÍAZ 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 08-NOV-2003
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 17447

Este edicto se desfija hoy 20-NOV-2003 a las cinco (5:00 p.m.)