



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 732**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02764648 .8**  
96 Fecha de presentación : **08.07.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1419149**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **Derivados de benzo[g]quinolina para tratar el glaucoma y la miopía.**

30 Prioridad: **09.07.2001 EP 01116553**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.12.2009**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Markstein, Rudolf;**  
**Gull, Peter y**  
**Pombo Villar, Esteban**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

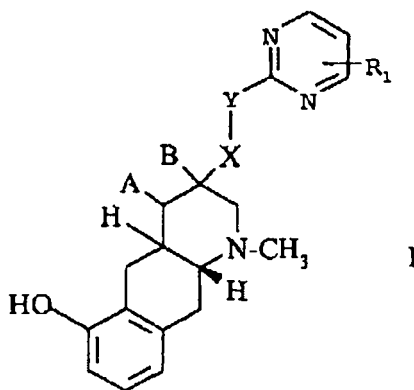
# DESCRIPCIÓN

Derivados de benzo[g]quinolina para tratar el glaucoma y la miopía.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzo[g]quinolina, su preparación, su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

En WO 98/01444, EP-A-0 659 430 y EP-A0 512 952 se describen derivados de benzo[g]quinolina que son útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento del glaucoma y otras enfermedades.

Más particularmente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



en la que

A y B son cada uno H o forman juntos un enlace adicional,

X es CH<sub>2</sub> o CO,

Y es O, S, NR<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> u O-CH<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>), y

R<sub>2</sub> es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>),

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Los grupos alquilo definidos anteriormente representan preferiblemente metilo. Cuando A y B son cada uno H, el sustituyente X-Y-pirimidina representa preferiblemente la configuración 3R.

X es preferiblemente CH<sub>2</sub>.

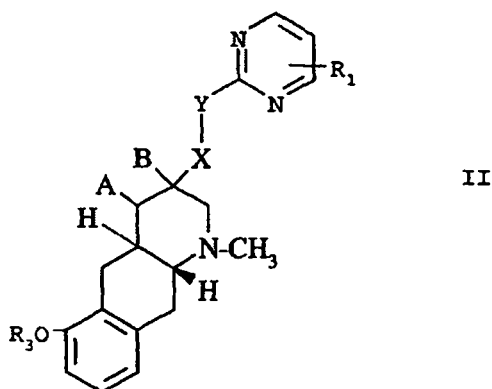
Y es preferiblemente O o S, aún más preferiblemente S.

R<sub>1</sub> es preferiblemente metilo, más preferiblemente metilo en la posición 4 de la pirimidina en cuestión.

R<sub>2</sub> es preferiblemente metilo, más preferiblemente metilo en la posición 4 de la pirimidina en cuestión.

En una realización preferida, A y B representan cada uno H, X es CH<sub>2</sub>, Y representa S y R<sub>1</sub> es metilo.

También se describe en la presente memoria un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, por el que en un compuesto de fórmula II



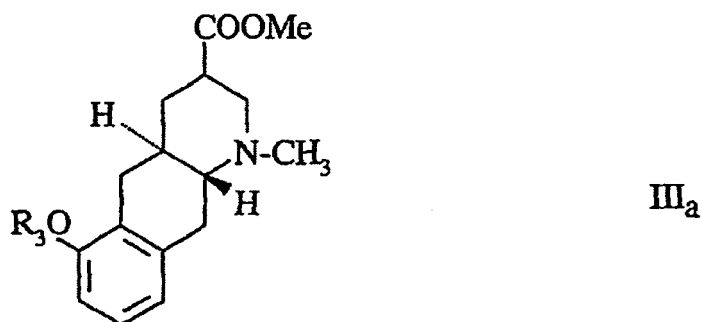
en la que A, B, X, Y y  $R_1$  son como se definen anteriormente y  $R_3$  es alquilo ( $C_{1-4}$ ), el grupo alcoxi se convierte en un grupo hidroxilo, y los compuestos de fórmula I así obtenidos se recuperan en forma de base libre o sal de adición de ácido.

La reacción puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos, por ej. usando ácido bromhídrico o tribromuro de boro. En la fórmula II,  $R_3$  es preferiblemente metilo.

El tratamiento de las mezclas de reacción obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior y la purificación de los compuestos así obtenidos pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido pueden producirse a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa. Sales de adición de ácidos adecuadas para el uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, el hidrocloreuro.

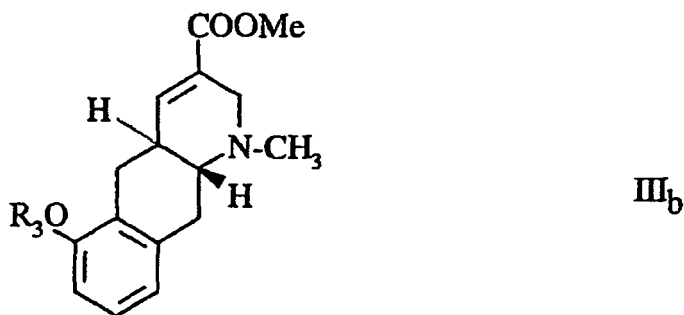
Los compuestos de partida de fórmula II en la que A y B son cada uno H pueden producirse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula III<sub>a</sub>



en la que  $R_3$  es como se define anteriormente, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 1.

Los compuestos de fórmula III<sub>a</sub> son conocidos o pueden producirse de manera análoga a procedimientos conocidos.

Los compuestos de partida de fórmula II en la que A y B forman juntos un enlace adicional pueden producirse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula III<sub>b</sub>



en la que  $R_3$  es como se define anteriormente.

## ES 2 330 732 T3

Los compuestos de fórmula III<sub>b</sub> son conocidos o pueden producirse de manera análoga a procedimientos conocidos.

5 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, denominados posteriormente en la presente memoria agentes de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas en pruebas animales y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos.

10 En particular, los agentes de acuerdo con la invención efectúan una disminución en la presión intraocular en conejos, a concentraciones de, por ej., 10 a 100  $\mu$ M. Conejos macho de alrededor de 2,5 kg se fijan en jaulas dejando sus cabezas libres. Las soluciones con el compuesto que ha de probarse se aplican al ojo derecho y las soluciones de placebo al ojo izquierdo (2 gotas de cada una, es decir, alrededor de 40  $\mu$ l). Los ojos se anestesian en primer lugar con una solución que contiene novesina (0,4%) y fluoresceína (0,05%) y la presión ocular se determina a diversos intervalos después de la administración (10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos), para lo cual se usa un tonómetro de aplanación de acuerdo con Goldberg.

15 Los agentes de la presente invención, en particular los agentes preferidos, exhiben una eficacia sorprendentemente intensa para disminuir la presión intraocular (IOP, por sus siglas en inglés) y una excelente duración de acción. Por otra parte, exhiben una excelente tolerabilidad.

20 Por lo tanto, los agentes de acuerdo con la invención son útiles en particular en el tratamiento del glaucoma y la miopía. Un uso más preferido es el tratamiento del glaucoma, la disminución de la IOP.

25 Para la indicación mencionada anteriormente, la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el paciente, el modo de administración y la gravedad de la afección que se trate. Sin embargo, en general, está indicado que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg del compuesto administrado convenientemente en dosis divididas de hasta 4 veces al día o en forma de liberación sostenida.

30 Los agentes de la invención pueden administrarse en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales pueden prepararse de manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

35 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un agente de la invención para el uso como un producto farmacéutico, por ej. en el tratamiento del glaucoma y la miopía.

40 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en asociación con al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden formularse de manera convencional. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 50 mg de un agente de acuerdo con la invención.

45 Los agentes de acuerdo con la invención pueden administrarse mediante cualquier ruta convencional, por ejemplo parenteralmente, por ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables, o enteralmente, preferiblemente oralmente, por ej. en forma de comprimidos o cápsulas.

50 Más preferiblemente, se aplican tópicamente al ojo en soluciones oftalmológicas de aproximadamente 0,0001 a 2%, preferiblemente en de aproximadamente 0,001 a 0,5%, y más preferiblemente en de aproximadamente 0,01 a 0,1%.

El vehículo oftálmico es tal que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneales e internas del ojo

55 El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ej., una pomada, un aceite vegetal o un material de encapsulación.

Por otra parte, la presente invención proporciona el uso de un agente de la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma y la miopía.

60 La presente invención se refiere además a cualquier compuesto descrito en los ejemplos de trabajo. Se refiere además a cualesquiera reivindicaciones independientes y/o dependientes descritas posteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas se dan en grados Celsius y están sin corregir.

65

## ES 2 330 732 T3

### Ejemplo 1

*[3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-[4-metil-1,3-pirimidin-2-il]tiometil-6-hidroxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina*

a) *[3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-hidroximetil-6-metoxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina*

A una solución de 5,78 g (20 mM) de *[3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-1-metoxycarbonil-6-metoxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina* en 100 ml de tolueno, se añade una solución de 12 ml de SDBA (70% en tolueno, 42 mM) en gotas bajo argón a temperatura ambiente en menos de una hora. A continuación, 10 ml de NaOH (30%) se añaden en gotas a la mezcla de reacción enfriada con hielo. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y tolueno y se secan. El compuesto del título resultante tiene un p.f. de 148°;  $[\alpha]^{20}_D = -120^\circ$  (c = 0,425 en etanol).

b) *[3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-mesiloximetil-6-metoxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina*

12 ml (153 mM) de metanosulfocloruro se añaden en gotas a una solución de 20 g (76,5 mM) del compuesto obtenido bajo a) en 150 ml de piridina a temperatura ambiente. La temperatura se mantiene por debajo de 45° mediante enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la solución se ajusta hasta pH 7-8 con solución saturada de  $\text{KHCO}_3$  a 0° y se extrae con acetato de etilo. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar mediante evaporación, el compuesto del título se obtiene como cristales beis y se usa directamente para la siguiente etapa.

c) *[3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-[4-metil-1,3-pirimidin-2-il]tiometil-6-metoxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina*

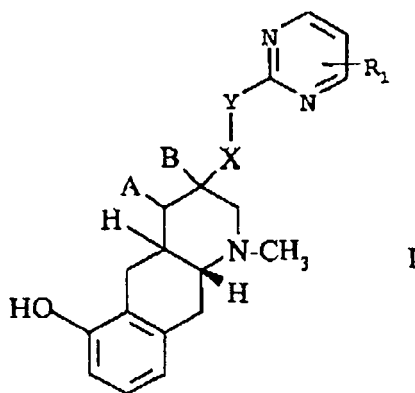
Una solución de 6 g (17,7 mM) del compuesto obtenido bajo b) y 3,4 g (27 mM) de 2-mercapto-4-metil-1,3-pirimidina en 60 ml de dimetilformamida se mezcla con 6 ml de NaOH 2N y se agita a 65° durante 18 horas. La suspensión así obtenida se concentra mediante evaporación. El producto en bruto cristaliza. La suspensión se enfría hasta 5-10°, se lava con acetato de etilo y se seca. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo que contiene 10% de etanol y 0,01% de  $\text{NH}_3$  da el compuesto del título como cristales beis.

d) *[3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-[4-metil-1,3-pirimidin-2-il]tiometil-6-hidroxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina*

A una solución de 4,06 g (11 mM) del producto obtenido bajo c) en 250 ml de cloruro de metileno, se añaden lentamente en gotas 40 ml de tribromuro de boro (1 M en cloruro de metileno) a una temperatura de -40°. La suspensión se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con  $\text{NH}_3$  y se extrae con una mezcla de 150 ml de cloruro de metileno y 100 ml de isopropanol. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar mediante evaporación, el compuesto del título cristaliza. El hidrocloreuro correspondiente cristaliza en metanol/etanol 1:1 durante la evaporación. P.f. 254°;  $[\alpha]^{20}_D = -90^\circ$  (c = 0,540 en etanol/agua 1:1).  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$  (HCl), PM = 391,97.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

A y B son cada uno H o forman juntos un enlace adicional,

X es CH<sub>2</sub> o CO,

Y es O, S, NR<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> u O-CH<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>), y

R<sub>2</sub> es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>),

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el compuesto [3R,4aR,10aR]-1-metil-3β-{4-metil-1,3-pirimidin-2-il}tiometil-6-hidroxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenczo[g]quinolina, en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para el uso como un producto farmacéutico.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento del glaucoma y la miopía.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un portador o diluyente farmacéutico.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma y la miopía.