(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 328 618**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06121714 .7**
(96) Fecha de presentación : **06.03.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1757601**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

(54) Título: **Derivados de la quinolina y su utilización en el glaucoma y la miopía.**

(30) Prioridad: **07.03.2002 EP 02005117**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2009

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

(72) Inventor/es: **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).

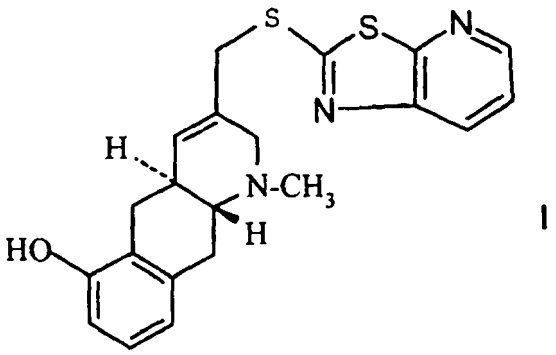
Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Derivados de la quinolina y su utilización en el glaucoma y la miopía.

La presente invención está relacionada con los nuevos derivados de la benzo [g] quinolina, su preparación, y con su uso como fármacos y composiciones farmacéuticas que lo contengan.

Más en particular, la presente invención pertenece a un compuesto de la fórmula siguiente:



I

en forma de base libre o una forma de sal de adición ácida.

Las sales de adición ácida pueden producirse a partir de las bases libres de la forma conocida, y viceversa. Las sales de adición ácida adecuadas para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo el hidrocloruro.

Los compuestos de la fórmula 1 y sus sales de adición ácida aceptables fisiológicamente, mencionados de ahora en adelante como compuestos de la invención, muestran unas propiedades válidas farmacologicamente en las pruebas en animales, y por tanto son útiles como fármacos.

Técnica anterior

Los compuestos de la presente invención muestran unas propiedades favorables farmacologicamente con respecto a la técnica anterior más cercana a la expuesta por ejemplo en el documento EP 912553.

Descripción detallada de la presente invención

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención producen una disminución en la presión intraocular (PIO) en los conejos, con unas concentraciones de 10 a 100 μM. Los conejos macho de aproximadamente 2,5 Kg se encuentran colocados en jaulas que dejan libres sus cabezas. Las soluciones con el compuesto a ensayar se aplican en el ojo derecho y las soluciones placebo en el ojo izquierdo (2 gotas en cada uno, es decir aproximadamente 40 μl). Los ojos primeramente se anestesian con una solución que contiene Novesine (0,4%) y Fluoresceina (0,05%), y se determina la presión ocular en varios intervalos después de la administración (10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos), por lo que se utiliza un tonómetro de aplanación de acuerdo con el tipo Goldberg.

Sorprendentemente, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una fuerte y gran eficacia en la reducción de la PIO (presión intraocular), con una excelente tolerancia, y una larga duración de acción, y por tanto son particularmente útiles en el tratamiento del glaucoma y de la miopía. En un aspecto preferido se refiere al tratamiento del glaucoma.

Para la indicación antes mencionada, la dosis apropiada variará por supuesto dependiendo por ejemplo del compuesto utilizado, del huésped, el modo de administración y la severidad de la condición que esté siendo tratada. No obstante, en general, los resultados satisfactorios en los animales se obtienen con una dosis diaria desde aproximadamente 0,1 a 10 mg/Kg de peso del cuerpo del animal. En los grandes mamíferos, por ejemplo los humanos, la dosis diaria indicada se encuentra en el rango desde aproximadamente 5 a 200 mg, preferiblemente desde aproximadamente 10 a 100 mg del compuesto, administrado convenientemente en dosis divididas de hasta 4 veces por día, o bien en forma de administración sostenida.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma libre o en una forma de sal aceptable farmaceuticamente. Dichas sales pueden ser preparadas de la forma convencional y mostrando el mismo nivel de actividad que los compuestos libres.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso como un fármaco, por ejemplo en el tratamiento de la glaucoma y de la miopía.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en asociación con al menos un diluyente o soporte aceptable farmaceuticamente. Tales composiciones pueden estar formuladas de la forma convencional. Las formas de la dosificación unitaria contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,25 a 50 mg de un compuesto de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados mediante cualquier vía convencional, por ejemplo parenteralmente, por ejemplo en la forma de unas soluciones o suspensiones inyectables, o enteralmente, preferiblemente en forma oral, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas.

Más preferiblemente, se aplican tópicamente en el ojo con las soluciones oftalmológicas de aproximadamente 0,002 a 0,02%.

El vehículo oftálmico es tal que los compuestos se mantienen en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente, para permitir que el compuesto pueda penetrar en las zonas de la córnea y de la parte interna del ojo.

El vehículo oftálmico aceptable farmaceúticamente puede ser por ejemplo una pomada, un aceite vegetal, o bien un material de encapsulado.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona también un compuesto de la invención para su uso como un fármaco en el tratamiento de la glaucoma o la miopía.

Además de ello, la invención presente proporciona el uso de un compuesto de la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma y la miopía.

En un aspecto adicional incluso, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del glaucoma y la miopía en un caso de necesidad de dicho tratamiento, el cual comprenderá la administración en tal caso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Ejemplo preparativo 1

En una solución de 4 gramos (15,4 mM) de 1,2,4aS-trans-5,10, 10a-hexahidro-6-metoxi-1-metil-3-hidroximetil-benzo[g]quinolina (véase el Registro número 201869-32-1, Resúmenes de Química), en 40 ml de tolueno, 1,3 ml (17,9 mM) de tionilcloruro se añaden lentamente en forma de gotas a una temperatura de 0ºC. La suspensión se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. El cloruro resultante cristaliza espontáneamente. Después del filtrado y lavado con tolueno, el producto se usa directamente en el paso siguiente.

Ejemplo preparativo 2

En una solución de 4 gramos (17,6 mM) del cloruro tal como se ha obtenido en el ejemplo 1 en 100 ml de diclorometano, 50,5 ml de 1 molar tribromuro de boro en diclorometano se añaden lentamente a -70ºC. La suspensión se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, neutralizada con $NaHCO_3$, y se extrae con acetato de etilo/isopropanol (9:1). Después del secado sobre Na_2SO_4 con filtrado y concentración por evaporación, el derivado correspondiente de 6-hidroxil-benzo[g]quinolina se usa directamente en el siguiente paso.

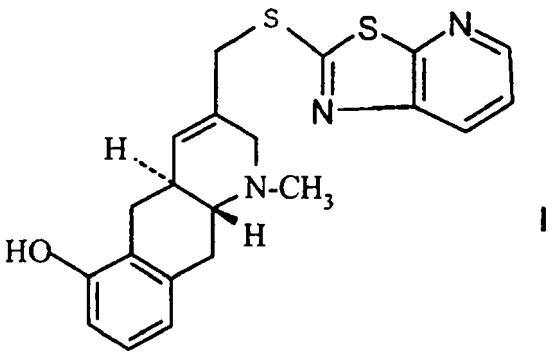
Ejemplo 3

Compuesto de la fórmula 1

Una solución de 930 miligramos (3,5 mM) del derivado 6-hidroxil-benzo][g]quinolina del ejemplo 2 y 705 mg (4,2 mM) de tiazolo[4,5-b]piridina-2-tiol en 30 ml de dimetilformamida se mezclan con 10N NaOH, y se agitan a la temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante es concentrada por evaporación al vacío, y posteriormente se extrae con acetato de etilo/isopropanol (9:1). Después del secado sobre Na_2SO_4, con filtrado y eliminando el disolvente al vacío, el residuo resultante se somete a un cromatógrafo sobre silicio utilizando diclorometano/etil-acetato/metanol en una relación de 40:55:5. El material purificado es convertido entonces en el hidrocloruro por la adición de HCl en etanol y subsiguiente evaporación. La re-cristalización procedente del metanol/etanol suministró el compuesto de la fórmula II como clorhidrato, con un m.p. de 240ºC (decomp.), α_D^{20} = -101º (c = 0,405 en etanol/agua). $C_{21}H_{21}N_3OS_2$ (HCl), MW = 432,01.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



I

en la forma de base libre o sal ácida de adición.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida, y al menos un diluyente o soporte aceptable farmaceuticamente.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida aceptable farmaceuticamente, para su uso como un fármaco.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida aceptable farmaceuticamente, para su uso en el tratamiento del glaucoma y la miopía.

5. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida aceptable farmaceuticamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma y la miopía.