

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

Carrera 11A No. 94 -76 - OF305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

34 33

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02112478 00000004 Folios: 1
Fecha (AMB): 2005-09-14 16:06:02
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 593 IMPULSO P
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

As:2512

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

DOCTOR:

GIANCARLO MARCENARO JIMÉNEZ.

Superintendente Delegado Para la Propiedad Industrial

EXPEDIENTE: 02-112.478

**ASUNTO: Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG.**

Estimado Doctor:

En mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia manifiesto a usted lo siguiente:

1-Mediante memorial presentado ante ese despacho el **14 de septiembre de 2004**, se solicitó a la división de nuevas creaciones examinar la patente de la referencia, asunto que no ha sido atendido aún por parte de esa Superintendencia.

2-En vista de que ha transcurrido **1 AÑO** desde que se solicitó dicho examen de patentabilidad, sin que hasta la fecha se haya resuelto dicha petición, ruego a usted se sirva dar las instrucciones del caso para que se proceda de inmediato a tramitar tal solicitud y se otorgue la patente de la referencia lo mas pronto posible

Cordialmente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC 39.779.452 de Usaquén.
T.P. 68228

Fond.
PCT

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

35
34

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 02-112478

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 538, DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2004.

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 ☒ ☐

36
35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 12 de septiembre de 2006

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

Oficio: 10663

REFERENCIA: Radicación No. 02-112478

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

“ Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 5 a 15;
- ◆Capítulo reivindicatorio, folios 16 a 18;
- ◆1º examen de forma, folio 22;
- ◆Respuesta técnica al primer examen de forma, folio 23;
- ◆2º examen de forma folio 30;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 32 y 33;

2. Objeto de la Invención:

La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS DE BENZO [g]QUINOLINA"

El objeto de la solicitud es los compuestos derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[glquinolin-6-ol, las composiciones que los comprenden.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K31/47.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

37
36

se establece: ***Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción***.

-La reivindicación 2 no es clara, pues se encabeza como un proceso de síntesis, y no se define técnicamente ningún proceso como tal, solo se enumeran resultados a obtener, que base libre o sal de adición de ácido; sin mostrar ninguna reacción o proceso real, lo único de proceso es el término "proceso". Lo cual es inaceptable en las reivindicaciones puesto que no delimita, ni define técnicamente la invención, con sus características técnicas especiales.

-Las reivindicaciones 4 y 5, no son claras puesto que los encabezados no son congruentes con la parte caracterizante de las reivindicaciones, un compuesto o una composición no se pueden caracterizar por su uso, el uso no define técnicamente compuesto, ni mucho menos composición.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: ***"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"***.

La reivindicación 8, reclama un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, el cual incluye la administración de un compuesto, por lo tanto están inmersas bajo el alcance del artículo 20 de la Decisión 486.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: ***"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"***.

-La reivindicación 9 no es clara, puesto que no es congruente el encabezado con el resto del texto o parte caracterizante de la reivindicación, se encabeza como

38
31

una composición y el resto del texto es una mezcla de uso con método terapéutico; lo correcto es caracterizar técnicamente dicha composición como tal, sin rellenar el texto de las reivindicaciones, con notas no técnicas que no definen ningún elemento la composición.

Reivindicaciones de uso

De acuerdo con la legislación colombiana el uso que se reclama en las reivindicaciones 6 y 7 reclaman el uso, el cual no se considera para protección mediante patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina"... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología..."; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14"... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial." El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando completamente el artículo 19 este reza: " Se considerará que una *Invención (léase producto o procedimiento)* es susceptible de aplicación industrial (*una característica de la invención*) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios." Esta diciendo que una invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: " Los productos o procedimientos (*o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente*) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial." Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, si el compuesto, aparato, etc. o método ya esta dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se esta protegiendo el uso. Simplemente se dice que

39
30

el producto o procedimiento ya esta dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no esta contemplada para permitir conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9801444	Benzo[g]quinilina derivatives	15-ene-1998
D2	EP0512952	Octahydrobenzo(g)chinolin	11-nov-1992

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

En cumplimiento de este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

40
39

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: ***"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".***

La solicitud en estudio se refiere a derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol de fórmula (I).

-D1 describe derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol

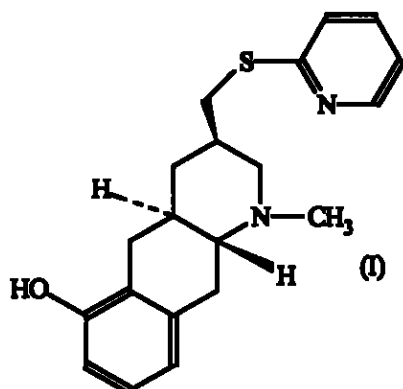
Composiciones que comprenden y su conocido efecto farmacológico en el tratamiento del glaucoma, que es la materia que se reclama como nueva en la solicitud en estudio, mediante la fórmula general (I), tal como puede verse la anterioridad se anticipa a describir los métodos de síntesis de los derivados 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, y además se describe en esta anterioridad que se conocía ya su efecto farmacológico que lo hacía útil en el tratamiento del glaucoma, por lo tanto lo reclamado en la presente solicitud no es nuevo.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: ***"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."***

-D2-describe un compuesto específico (3 β ,4 α , 10a β)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridil)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]chinolina de fórmula:

41
40



La única diferencia con la solicitud en estudio es un nitrógeno sobre el anillo piridinil el cual es un sustituyente de la estructura principal 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[ghi]quinolin-6-ol, además la anterioridad es un compuesto específico, mientras la anterioridad es una fórmula general, y lo que se observa es que se realizó una pequeña modificación sobre uno de los sustituyentes del compuesto específico con el fin de que se mantuviera su efecto farmacológico, y sin apartarse de las enseñanzas de la anterioridad, todo con el fin de obtener compuestos análogos que garanticen el efecto conocido de los derivados 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[ghi]quinolin-6-ol, entonces se observa claramente que no se aparta del espíritu inventivo de la anterioridad y que tampoco se observa el salto tecnológico o el efecto inesperado que se obtiene por ese nitrógeno de diferencia sobre el sustituyente piridinil. Por lo tanto se considera que la solicitud en estudio no posee el proceso creativo, para obtener resultados inesperados, que no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente, para un técnico con conocimientos medios en la materia, porque la anterioridad comprende las características esenciales de la invención en estudio, que los derivados análogos nitrogenados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[ghi]quinolin-6-ol con las mismas aplicaciones como agentes glaucoma.

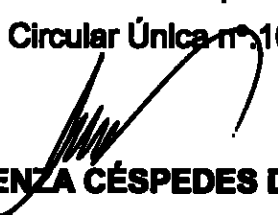
Tal como se puede ver los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, mirados contra los compuestos de las anterioridades se ven como una selección de los de la solicitud en estudio, o sea, las anterioridades son más específicas que la solicitud en estudio.

42.
41

No.	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9801444	1 a 8	Novedad y nivel inventivo
D2	EP0512952	1 a 8	nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 SET. 2006.

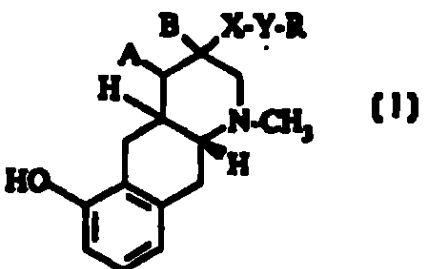
CONCEPTO TÉCNICO No. 1491	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
---------------------------	-----------------------------------

43
42

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 401/12, A61K 31/47, C07D 401/14, 513/04 // (C07D 401/12, 249:00, 221:00) (C07D 401/14, 333:00, 239:00, 221:00)		A1	(11) International Publication Number: WO 98/01444 (43) International Publication Date: 15 January 1998 (15.01.98)
(21) International Application Number: PCT/EP97/03582 (22) International Filing Date: 7 July 1997 (07.07.97) (30) Priority Data: 9614282.3 8 July 1996 (08.07.96) GB 9626093.0 16 December 1996 (16.12.96) GB (71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): GULL, Peter [CH/CH]; Moosackerweg 3, CH-4148 Pfaffingen (CH). MARKSTEIN, Rudolf [DE/DE]; Ernst-Ruster-Straße 2, D-79618 Rhein- felden (DE). SEILER, Max, Peter [CH/CH]; Bockrainweg 16, CH-4125 Riehen (CH). (74) Agent: ROTH, Bernhard, M.; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH).		(51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: BENZO[g]QUINOLINE DERIVATIVES (57) Abstract The invention provides a compound of formula (I) wherein A, B, X, Y and R are as defined in the description, and a process for preparing them. The compounds of formula (I) are useful as pharmaceuticals for the treatment of glaucoma and myopia. 			

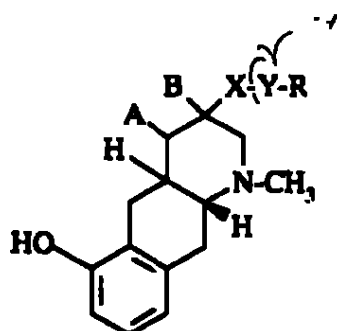
7nd.

D 1

BENZO[*a*]QUINOLINE DERIVATIVES

The present invention relates to novel benzo[*a*]quinoline derivatives, their preparation, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions containing them.

More particularly the present invention provides a compound of formula I



I

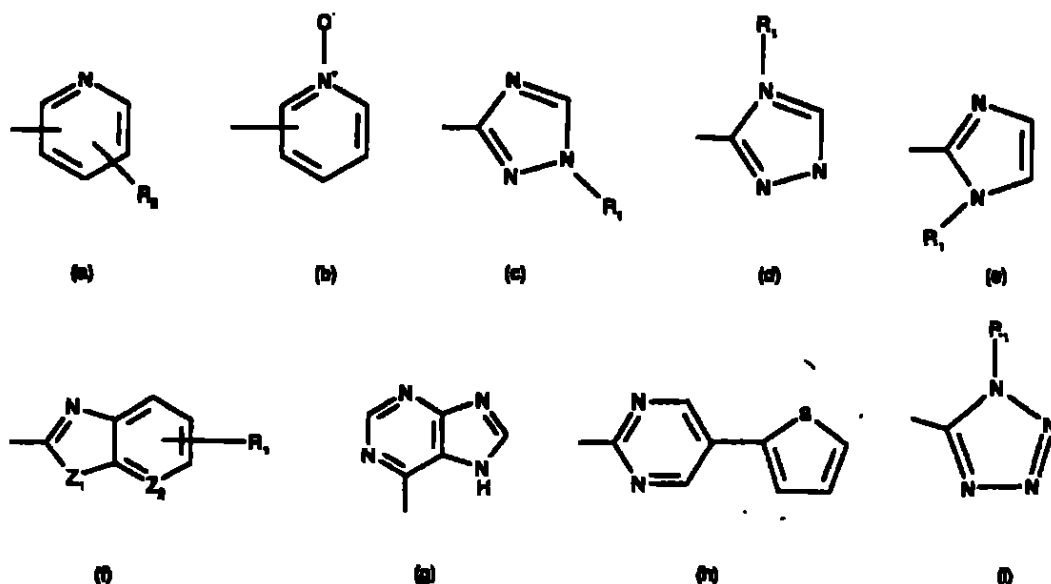
wherein

A and B are each H or form together an additional bond,

X is CH_2 or CO,

Y is O, S, S=O, NR₁, IR₁, being H or (C₁₋₄)alkyl, CH₂ or O-CH₃, and

R is of formula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) or (i)



wherein R_1 is defined above, R_2 is H or trifluoromethyl, Z_1 is O, S or NH and Z_2 is CH or N,

provided that if X is CH_2 , Y is S and R is of formula (a) wherein the free bond is adjacent to the nitrogen and R_2 is H, then A and B are not H, in free base or acid addition salt form.

The above-defined alkyl groups preferably represent methyl.

X preferably is CH_2 .

Y preferably is O or S.

The compounds of the invention possess asymmetrical centers in positions 3, 4a and 10a, and possibly in the X-Y-R substituent. They may therefore appear in optically active form or in form of mixtures of optical isomers, e.g. in form of racemic mixtures. All optical isomers and their mixtures including the racemic mixture are part of the present invention.

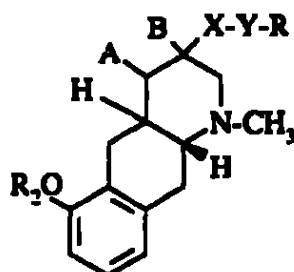
In a group of compounds of formula I, A and B are each hydrogen, X is CH_2 , Y is O or S and R is of formula (b) or (c).

In a further group of compounds of formula I, A and B form together an additional bond, X is CH₂, Y is O or S and R is of formula (a) or (e).

In still a further group, A and B and X are as defined above, Y is O, S, NR₁ [R₁ being H or (C₁₋₄)alkyl], CH₂ or O-CH₂, and R is of formula (a), (b), (c), (d), or (g), wherein R₁ is as defined above and R₂ is H, or of formula (e) or (f), wherein R₁ is H, Z₁ is O or S and Z₂ is CH.

When A and B are each H, the X-Y-R substituent preferably presents the configuration 3R.

In a further aspect the invention provides a process for the production of the compounds of formula I and their acid addition salts, whereby in a compound of formula II



II

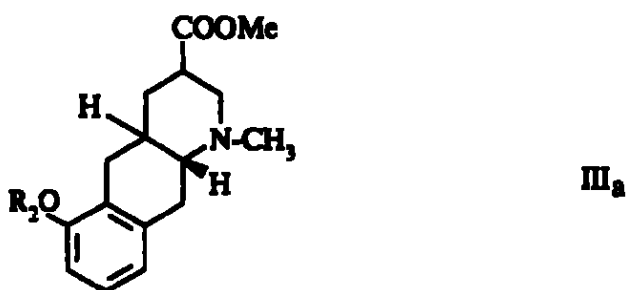
wherein A, B, X, Y and R are as defined above and R₂ is (C₁₋₄)alkyl, the alkoxy group is converted into a hydroxy group, and the compounds of formula I thus obtained are recovered in free base or acid addition salt form.

The reaction can be effected according to known methods, e.g. using hydrobromide acid or boron tribromide. In formula II, R₂ is preferably methyl.

Working up the reaction mixtures obtained according to the above process and purification of the compounds thus obtained may be carried out in accordance to known procedures.

Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner, and vice versa. Suitable acid addition salts for use in accordance with the present invention include for example the hydrochloride.

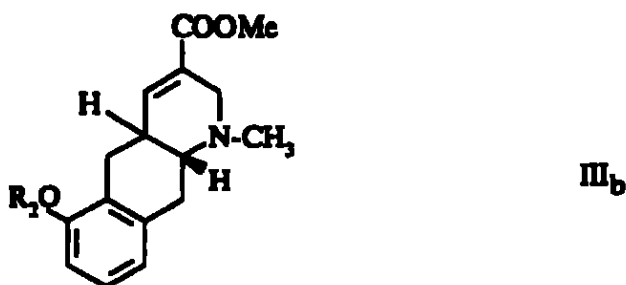
The starting compounds of formula II wherein A and B are each H may be produced from the corresponding compounds of formula III_a,



wherein R₂ is as defined above, for example as described in Example 1.

The compounds of formula III_a are known or may be produced in analogous manner to known procedures.

The starting compounds of formula II wherein A and B together form an additional bond may be produced from the corresponding compounds of formula III_b,

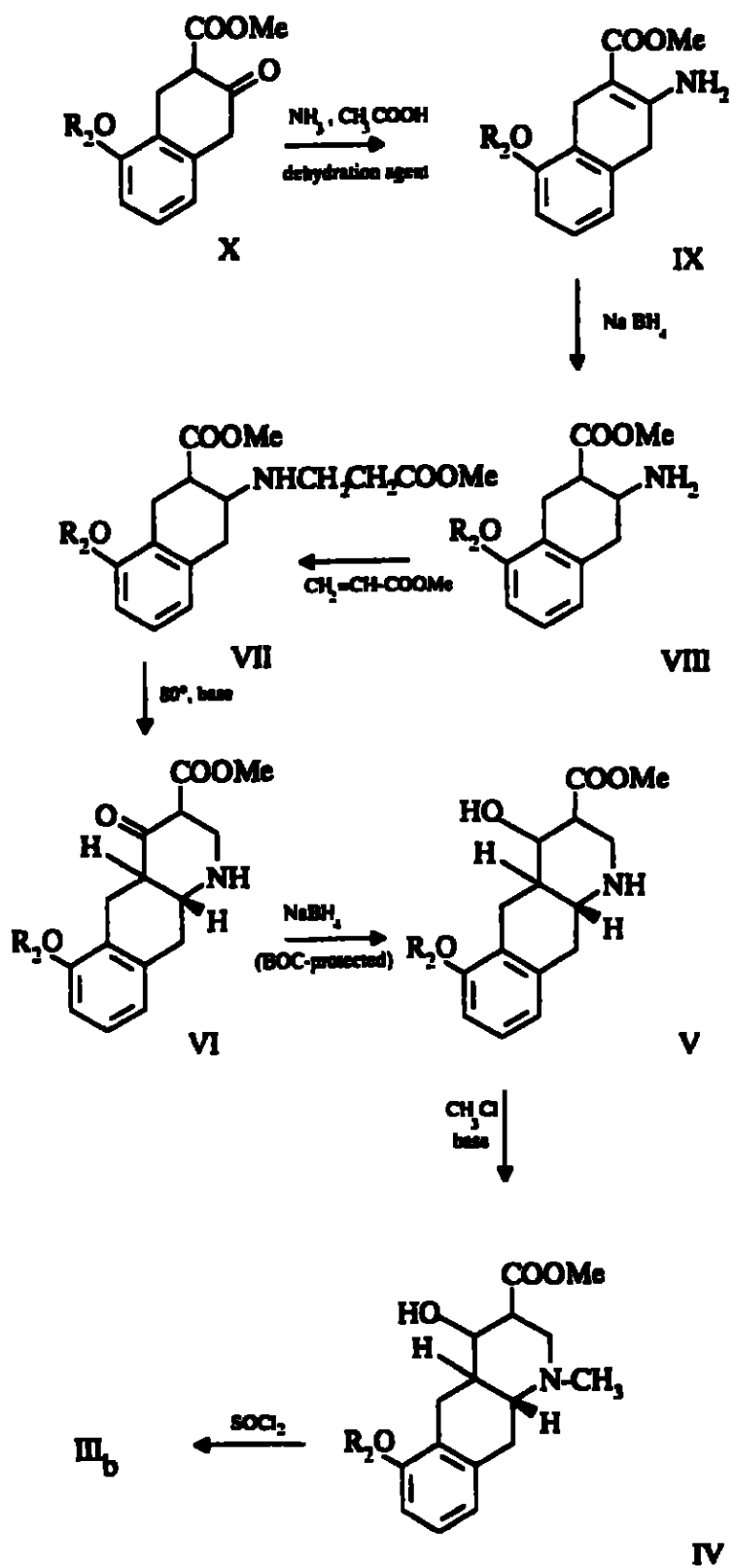


wherein R₂ is as defined above, for example as described in Example 24.

The compounds of formula III_b may be produced from compounds of formula X according to the following reaction scheme:

AB

4A



49
48

All the reactions in this scheme may be carried out according to known procedures.

The compounds of formula X are known or may be produced in analogous manner to known procedures.

The compounds of formula I and their physiologically acceptable acid addition salts, referred to hereinafter as agents of the invention, exhibit valuable pharmacological properties in animal tests and are therefore useful as pharmaceuticals.

In particular, the agents according to the invention effect a decrease on the intraocular pressure in rabbits, at doses of 0.1 to 100 μ mol. Male rabbits of ca. 3 to 6 kg are fixed in cages leaving their heads free. The solutions with the compound to be tested are applied to the right eye and the placebo solutions to the left eye (50 μ l each). The eyes are firstly anaesthetized with a drop of a solution containing 0.4% Novesine (Ciba Vision Ophthalmics, Switzerland) and the ocular pressure is determined at various intervals after administration (10, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes), whereby a pneumatonometer (Mentor O & O Inc., Norwell, USA) is used.

The agents according to the invention are therefore useful in the treatment of glaucoma.

Moreover the agents of the invention increase the blood flow in the optic nerve, as indicated by experiments performed as described by M. Rudin and A. Sauter in Non-invasive determination of regional cerebral blood flow in rats using dynamic imaging with Gd(DTPA), Magnetic Res. in Med. 22, 32-46 (1991). In this test, rats are anesthetized with isoflurane. The femoral vein is cannulated for injection of the paramagnetic contrast agent Gd(diethylenetriaminepenta-acetate). Determination of blood flow (ml/100g/min.) by NMR imaging is performed immediately before and 30 min. after s.c. drug administration. Experiments are performed double blind in groups of 8-26 animals. In a first series of experiments, the whole optic nerve is measured. In

50
49



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 512 952 A1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 92810306.8

(51) Int. Cl.⁸: C07D 401/12, A61K 31/44

(22) Anmeldetag: 28.04.92

(30) Priorität: 02.05.91 DE 4114325

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.11.92 Patentblatt 92/46

(54) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

(71) Anmelder: SANDOZ LTD.
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel (CH)

(54) BE CH DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

(71) Anmelder: SANDOZ-PATENT-GBH
Humboldtstrasse 3
W-7850 Lörrach (DE)

(54) DE

(71) Anmelder: SANDOZ-ERFINDUNGEN
Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
A-1235 Wien (AT)

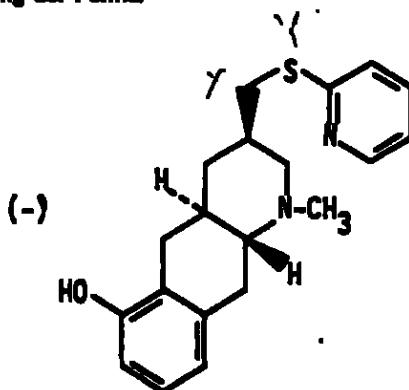
(54) AT

(72) Erfinder: Gull, Peter
Mosenackerweg 3
CH-4146 Pfaffingen (CH)
Erfinder: Markstein, Rudolf
Ernst-Reuter-Strasse 2
W-7890 Rheinfelden (DE)

D2.

(54) Octahydrobenzo(g)chinolin.

(57) Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel



(I)

EP 0 512 952 A1

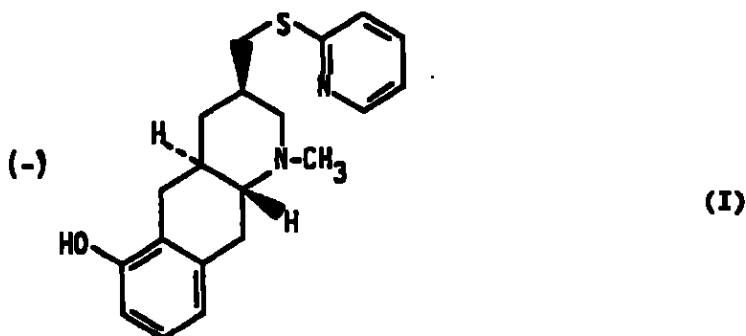
In Form der freien Base oder in Säureadditionssalzform, seine Herstellung und Anwendung als Arzneimittel.

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

51
30

Gegenstand der Erfindung ist ein neues Octahydrobenzo[g]chinolin, seine Herstellung und Anwendung bei der therapeutischen Behandlung.

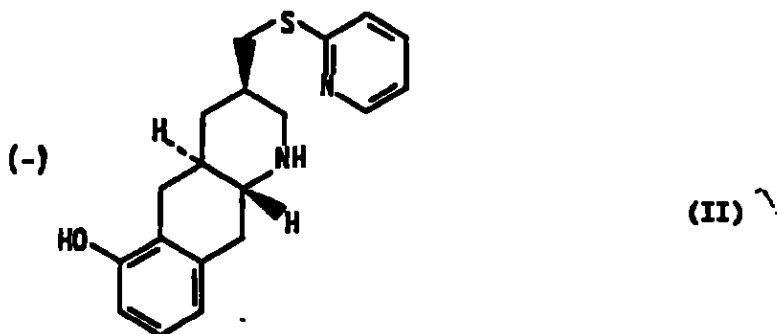
Die Erfindung betrifft das (-)-(3 β ,4 α ,10 α)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-1-methyl-8-hydroxy-benzo[g]chinolin der Formel I



In Form der freien Base oder in Säureadditionssatzform.

Aus dem Europäischen Patent Nr. 77754 sind strukturell verwandte Verbindungen bekannt. Die Verbindung der Formel I ist jedoch nie spezifisch beschrieben worden. Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass diese Verbindung ein besonders interessantes pharmakologisches Wirkungsprofil aufweist.

Erfindungsgemäß gelangt man zu der Verbindung der Formel I und ihren Säureadditionssätzen, indem man die Verbindung der Formel II



methyliert und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssätze überführt.

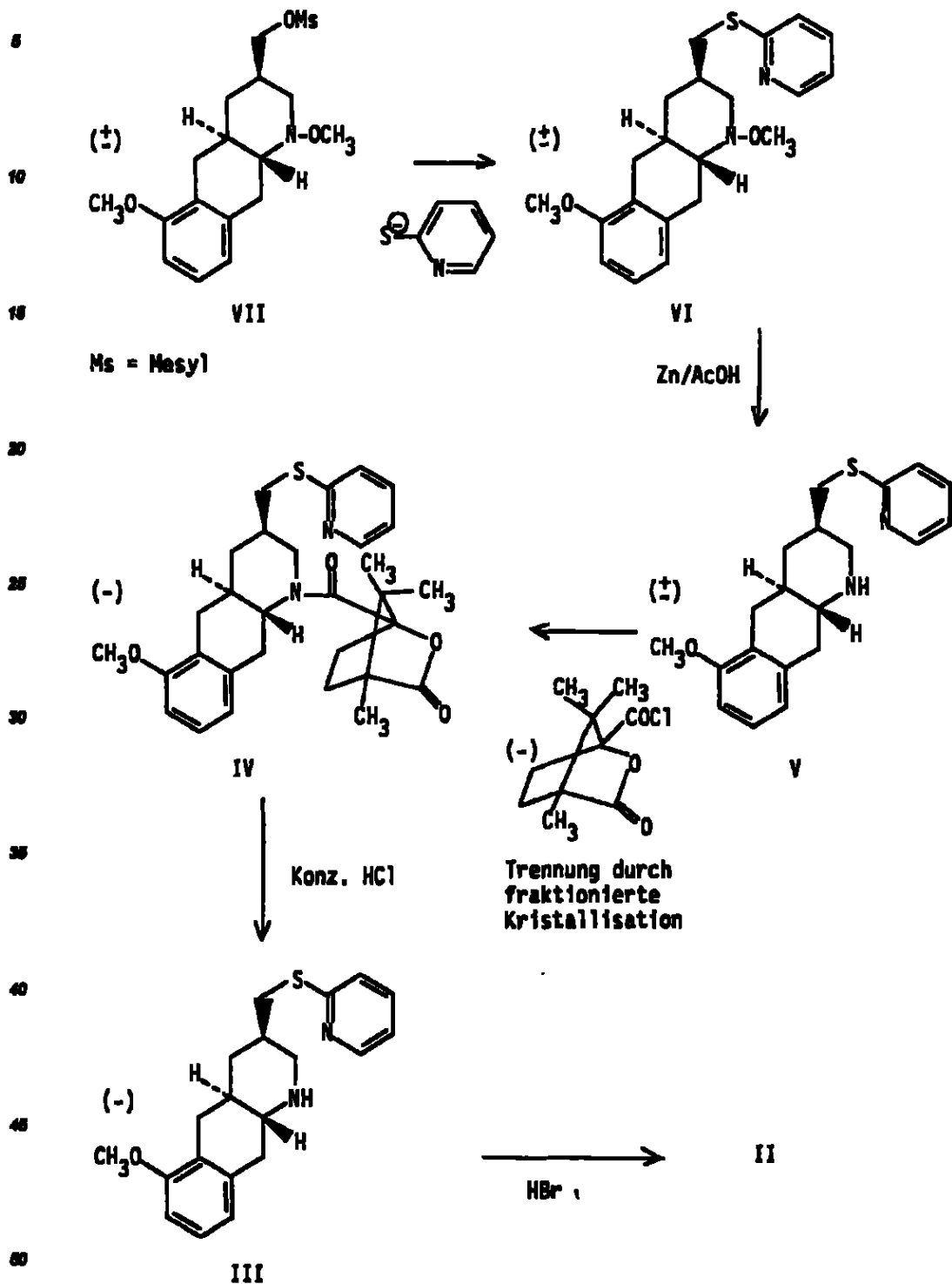
Das erfindungsgemäße Verfahren kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden, beispielsweise mit Formaldehyd/NaBH₄, wie im nachfolgenden Beispiel unter a) beschrieben.

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

Aus der freien Base lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssätze herstellen und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindung der Formel II kann ausgehend von der Verbindung der Formel VII nach dem folgenden Reaktionsschema, beispielsweise wie im Beispiel unter a) bis d) beschrieben, hergestellt werden:

52
51



Die Ausgangsverbindung der Formel VII ist aus der Literatur bekannt.
Die Verbindung der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, in folgenden als erfindungsgemässe Verbindungen bezeichnet, zeichnen sich durch pharmakologische Wirkung aus und sind

53

52

deshalb verwendbar als Pharmazeutika.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen besonders eine dopaminerge Aktivität in vivo am zentralen Nervensystem, was nachgewiesen wird durch eine kontralaterale Rotation beim Verabreichen in Dosen von 1 bis 20 mg/kg p.o. oder 0,3 mg/kg s.c. an Ratten, bei denen durch eine 6-Hydroxydopamin-Injektion eine unilaterale Verletzung der nigrostriatalen Dopaminbahn verursacht wurde [U. Ungerstedt, Acta physiol. scand. Suppl. 387, 89 - 93 (1973)].

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind deshalb brauchbar als dopaminerge Wirkstoffe, z.B. zur Behandlung von Morbus Parkinson.

Ferner bewirken die erfindungsgemässen Verbindungen eine Abnahme des intraokularen Drucks beim Kaninchen, mit Konzentrationen von 10 bis 100 µM. Männliche Kaninchen von ca. 2,5 kg werden in Kälte, die den Kopf freilassen, fixiert. Die Lösungen mit der zu prüfenden Verbindung werden in das rechte Auge und die Placebo-Lösungen in das linke Auge appliziert (je 2 Tropfen, d.h. ca. 40 µl). Die Augen werden zuerst mit einer Lösung enthaltend Novesin (0,4 %) und Fluorescein (0,05 %) anästhesiert und der okulare Druck wird zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verabreichung (10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten) bestimmt, wobei ein Applikations-Tonometer nach Goldberg verwendet wird.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind deshalb brauchbar zur Behandlung des Glaukoms.

Uebrigens bewirken die erfindungsgemässen Verbindungen bei der Maus eine Abnahme der Unbeweglichkeitszeit im Verzweilungsversuch nach Porsolt [behavioural despair test, R.D. Porsolt et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 229, 327 - 338 (1977)] nach Verabreichung von ca. 0,01 bis 10 mg/kg s.c.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind deshalb brauchbar als Antidepressiva.

Ferner bewirken die erfindungsgemässen Verbindungen eine Hemmung der Abhängigkeit von Kokain beim Verabreichen in Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg p.o. an Affen, die sich die Droge gemäss der in Psychopharmacologia (Berl.) 18, 30 - 48 (1969) beschriebenen Methode selbst verabreichen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind deshalb brauchbar zur Vorbeugung, Verminderung oder Behandlung einer Abhängigkeit (oder zur Behandlung nach dem Entzug zur Vermeidung erneuter Abhängigkeit), die bei Missbrauch von Kokain entsteht.

Für diese therapeutischen Wirkungen liegt eine geeignete tägliche Dosis im Bereich von ca. 1 bis 100 mg, insbesondere ca. 10 bis 80 mg, der erfindungsgemässen Verbindung. Geeignete Dosierungsformen für z.B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,25 bis 50 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

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

Für die Behandlung des Glaukoms werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugeweise in ca. 0,002 bis ca. 0,02 %-igen ophthalmologischen Lösungen ins Auge topisch appliziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe Verbindung zusammen mit zumindest einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

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

BEISPIEL: (-)-(3S,4a,10a)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-1-methyl-6-hydroxy-benzot[*g*]chinolin

a) (-)-(3S,4a,10a)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-1,6-dimethoxy-benzot[*g*]chinolin

Eine Lösung von 11 g (30,9 mM) (-)-(3S,4a,10a)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-mesyloxymethyl-1,6-dimethoxy-benzot[*g*]chinolin und 11 g (100 mM) 2-Mercaptopyridin in 200 ml Dimethylformamid wird bei 10 - 15 ° mit 41 ml 2 N NaOH versetzt und bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension am Rotationsverdampfer eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/3 % Ethanol resultieren 5,8 g der Titelverbindung (49 % der Theorie).

NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ 0,94 (q, J = 12 Hz, H-C8_{ax}), 2,74 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 18 Hz, H-C5_{ax}), 3,61 (s, N-OCH₃), 3,8 (s, C-OCH₃).

b) (±)-(3S,4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-6-methoxy-benzo[g]chino-
lin

10 g (27 mM) der unter a) erhaltenen Verbindung und 37,8 g (570 mM) Zink werden in einer Lösung von
 5 55 ml Wasser und 110 ml Essigsäure suspendiert und bei Zimmertemperatur 20 Stunden gerührt. Die Sus-
 pension wird durch Hyflo filtriert, eingeengt, mit 2 N NaOH auf pH 7 - 8 gestellt und mit Methylenchlorid extra-
 hiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 , Filtration und Eindampfen am Rotationsverdampfer resultieren 8 g Roh-
 produkt als gelbes Öl, die an Kieselgel mit Methylenchlorid/2,5 % Methanol chromatographiert werden. Damit
 erhält man 4,8 g der Titelverbindung (50 % der Theorie) als gelbliches Öl.

10 NMR (CDCl_3 , 380 MHz) δ 1,03 (q, J = 12 Hz, H-C5_{ax}), 2,67 (t, J = 12, H-C5_{eq}), 2,88 (b, N-H), 3,8 (s, C-
 OCH₃).

c) (-)-(3S,4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-6-methoxy-benzo[g]chino-
lin

15 Zur Racematopaltung wird das unter b) erhaltene, racemische sec. Amin mit (-)-Camphansäurechlorid in
 die beiden diastereomeren Amide überführt, die durch fraktionierte Kristallisation aus Diäpropyläther getrennt
 werden. Die beiden diastereomeren Amide besitzen die folgenden Drehwerte (CHCl_3): $[\alpha]_D^{25} = 108^\circ$ resp. $[\alpha]_D^{25}$
 = +88°. Zur Amidhydrolyse werden 3,4 g (8,5 mM) des Amides mit $[\alpha]_D^{25} = -108^\circ$ in 135 ml conc. HCl 16 Stunden
 20 bei 105° gerührt, mit Wasser verdünnt, bei 10° mit 10 N NaOH neutralisiert und mit Methylenchlorid/10 % Iso-
 propanol extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdamp-
 fer eingedampft. Es resultieren 2 g Rohprodukt, die an Kieselgel mit Methylenchlorid/7 % Methanol chromato-
 graphiert werden. Die anfallenden 1,8 g des reinen Enantiomeren werden ohne Charakterisierung weiter ver-
 wendet.

d) (-)-(3S,4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-6-hydroxy-benzo[g]chino-
lin

30 1,8 g (4,7 mM) des unter c) erhaltenen reinen Enantiomeren in 14 ml HBr (47 %ig) werden 6 Stunden bei
 100° gerührt. Anschließend wird eingeengt, mit 2 N NaOH neutralisiert und mit Methylenchlorid/10 % Iso-
 propanol extrahiert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 , Filtration und Eindampfen resultieren 1,8 g rohes Hydroxyde-
 rivat, die mit Methylenchlorid/7 % Methanol an Kieselgel chromatographiert werden. Die anfallenden 1 g des
 reinen Hydroxyderivates werden sofort N-methyliert.

35 e) (-)-(3S,4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-1-methyl-6-hydroxy-ben-
zo[g]chinolin

40 Eine Lösung von 1 g (3,06 mM) des unter d) erhaltenen Hydroxyderivates und 8 ml wässrige 35 %ige
 Formaldehydlösung in 80 ml Methanol wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0
 ° langsam portionenweise mit 2,2 g NaBH_4 versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird einge-
 engt, mit NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Trocknen über Na_2SO_4 , Filtration und Ein-
 dampfen liefern 1 g (99 % der Theorie) reine Titelverbindung, die aus Aceton/Essigester kristallisiert: $[\alpha]_D^{25}$ =
 -162° (Pyridin). Nach Umkristallisation aus Aceton/Essigester: $[\alpha]_D^{25}$ = -160° (Pyridin). Smp. = 186 - 187°.

45 Patentansprüche

1. Das (-)-(3S,4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-3-[(2-pyridylthio)methyl]-1-methyl-6-hydroxy-ben-
 50 zo[g]chinolin der Formel I