

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

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tels: (571) 6162031 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

1
56
SS

2512/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 02-112478-00008-0000
REG. MARCAS Y DISEÑOS Prop. INDUSTRIALES
INT. 2 PATENTES
EVS: 1 RESUMEN
Act 444 RESPUESTA Folios: 21

Re: Expediente No. 02-112.478
Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10663 notificado por fijación en lista el 21 de Septiembre de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1491, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial de nuevo el capítulo reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones, el cual reemplaza el originalmente presentado, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 3, 4 y 6 a 8.
- 1.2 En la reivindicación 1 modificada, los sustituyentes X y Y para la fórmula (I) se restringieron a las modalidades preferidas de la presente solicitud. Es así como, X se delimitó a CH₂ e Y únicamente a Oxígeno o a Azufre.
- 1.3 Se introdujeron las nuevas reivindicaciones 2 y 3 dirigidas a dos realizaciones preferidas de la presente invención. El sustento para la inclusión de estas dos cláusulas, se encuentra en la memoria descriptiva específicamente en la página 2, líneas 1 a 12.
- 1.4 Las nuevas reivindicaciones 4 y 5 corresponden a las antiguas reivindicaciones 2 y 5 respectivamente.

257
56

1.5 En la nueva reivindicación 4 (antigua reivindicación 2) se introdujo la expresión "mediante la reacción con ácido bromhídrico o tribromuro de boro". Esta modificación tiene su sustento en la página 3, líneas 5 a 8 de la descripción.

1.6 En la memoria descriptiva, específicamente en la página 3, línea 6 y 7 se reemplazó la expresión "ácido de bromhidrato" por la expresión correcta "ácido bromhídrico". Esta modificación simplemente obedece a corregir un error involuntario de traducción.

Acerca de este nuevo capítulo reivindicatorio, me permito manifestar que el mismo no amplía el alcance de la presente invención, por el contrario, lo limita y cumple con los requerimientos de claridad de la solicitud, excepciones de patentabilidad y reivindicaciones de uso, ya que en las nuevas reivindicaciones no he hace mención alguna a reivindicaciones de método terapéutico ni de uso.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo número 06-84,909 de 2 de noviembre de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador en su concepto técnico 1491, indica que: "*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.*"

Respecto a estas afirmaciones, respetuosamente me permito decir que la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 4), como originalmente se presentó es lo suficientemente clara, dado que se encuentra dirigida de manera directa y nada ambigua a la conversión del grupo OR_3 en la fórmula II en un grupo hidroxilo, (OH) en la fórmula I.

En este orden de ideas, la persona versada en la materia en este caso un químico con conocimientos en síntesis orgánica, sabe cómo dicho grupo alcoxilo podría ser convertido en un grupo hidroxilo. De hecho, en la presente memoria descriptiva se revela que dicho proceso se puede llevar a cabo mediante la reacción del compuesto de fórmula II con ácido bromhídrico o con tribromuro de boro. En consecuencia, el proceso revelado en la reivindicación 4 (antigua reivindicación 2) resulta ser muy claro para una persona versada en la materia y en especial para un químico que se dedique a la síntesis orgánica.

No obstante lo anterior, se introdujo la expresión mencionada en el numeral 1.5 dentro de la reivindicación de proceso 4 a fin de brindar mayor claridad al proceso de síntesis de los compuestos de la presente invención, que resulta de la

3
58
57

reacción del compuesto de fórmula II con ácido bromhídrico o con tribromuro de boro.

De otra parte, bajo este mismo punto, el examinador establece que: *"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."*

En cuanto a estas afirmaciones, respetuosamente manifiesto que se canceló la antigua reivindicación 4 que hacía alusión a un compuesto de la fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para ser utilizado en el tratamiento del glaucoma y la miopía.

En cuanto a la reivindicación 5, que corresponde a la misma reivindicación 5 del nuevo capítulo reivindicatorio, me permito decir que dicha reivindicación es totalmente válida, toda vez que hace referencia a la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el cual está acompañado de un vehículo o un diluyente farmacéutico. En consecuencia, esta reivindicación define técnicamente la composición, que se encuentra constituida por un compuesto de fórmula (I) junto con un diluyente o vehículo y no está haciendo alusión alguna a un uso, como lo establece el examinador. Quizás, el examinador se refería a la antigua reivindicación 3, la cual también fue cancelada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Excepciones de Patentabilidad

Bajo este punto el examinador objetó la antigua reivindicación 8, que se refería a un método para el tratamiento de glaucoma y miopía en un sujeto. Sobre este particular, manifiesto que dicha objeción queda cabalmente superada mediante el nuevo capítulo reivindicatorio que acompaña el presente memorial.

4. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

4 53 58

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre los capítulos reivindicatorios en discusión.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede.

En el concepto técnico 1491, el examinador establece que: *"La solicitud en estudio se refiere a derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol de fórmula (I)."*

"-D1 describe derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a, octahidrobenczo[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,-octahidrobenczo[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."

En este sentido, me permito manifestar que la presente solicitud es novedosa sobre las enseñanzas del documento D1. Dicha referencia (WO 98/01444) se

alcor!

encuentra dirigida a un compuesto de la fórmula (I) y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Sobre este particular, respetuosamente dirijo la atención del examinador a la fórmula I(h) de la referencia D1 que se encuentra ubicada en el folio 45, en donde se puede apreciar que contiene un residuo de tienil-pirimidina el cual se une a la estructura central de la benzo[g]quinolina. En contraste a esta fórmula I(h), en la presente solicitud, se revela un residuo de alquil-pirimidina que se une a dicha estructura central de benzo[g]quinolina.

En este orden de ideas, el examinador puede notar entonces que el grupo tienilo revelado en D1 es totalmente diferente del grupo alquilo, desde toda perspectiva química y por tal razón las estructuras de los compuestos de la presente solicitud son totalmente novedosas sobre aquellas enseñadas en la referencia D1.

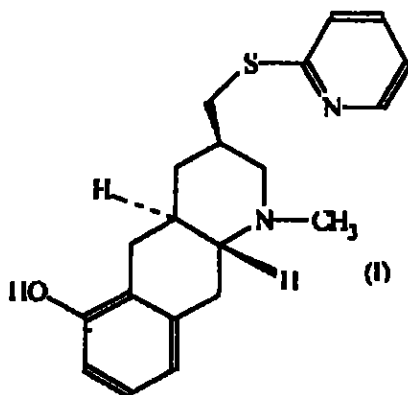
Al comparar la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud, con la reivindicación 1 del documento D1, también se puede observar que la materia objeto es totalmente diferente, ya que en el presente capítulo reivindicatorio modificado, se restringió la materia objeto a los compuesto donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Adicionalmente a esta diferencia, también se pueden distinguir los compuestos de la presente solicitud, debido a que el grupo unido al sustituyente Y en la fórmula (I) de la invención en estudio, posee un anillo heteroatómico de seis miembros dos de los cuales son nitrógeno, el cual tampoco es revelado en el documento D1.

arbitrario.
sin un grupo
sustituto
técnico
?

En consecuencia, la materia objeto de la presente invención protegida por la reivindicación 1 modificada, resulta ser totalmente distinta a la materia objeto del documento D1 al realizar la comparación de tales reivindicaciones. Por lo tanto, respetuosamente solicito se acepte la novedad de la invención en estudio sobre lo revelado en D1.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico 1491 que: "D2 describe un compuesto específico (3 β , 4 α , 10 α)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]chinolina de fórmula:



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[g]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[g]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[g]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."

Respecto a estas afirmaciones me permito decir que los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos de acuerdo con la presente solicitud son compuestos fisiológicamente aceptables que mostraron valiosas propiedades farmacológicas en estudios con modelos animales. Específicamente, los compuestos de esta solicitud, mostraron el resultado sorprendente de la reducción de la presión intraocular en conejos a unas concentraciones de 10 a 100 micromolar.

77
} Son solo
} Colofon
} Técnica 1. x 91

Adicionalmente, se pudo establecer que los compuestos de la presente solicitud, también mostraron una excelente duración de la acción y una buena tolerabilidad. Estos efectos no habrían podido ser predichos o anticipados por una persona versada en la materia que realizara cambios sobre la estructura central de benzo[g]quinolinas, a partir de lo enseñado en D1 y D2.

En cuanto a que las anterioridades son más específicas que la solicitud en estudio, me permito decir que contrario a lo manifestado en su concepto técnico 1491, la presente solicitud no es general en comparación con los documentos D1 y D2. Por el contrario, la invención en estudio resulta ser más específica que el documento D1 donde se enseñan más de nueve posibilidades de sustituyentes y que sin embargo no enseña o sugiere un sustituyente del tipo alquil-pirimidina como el de la presente solicitud. Respecto a D2, dicha referencia aunque es específica para un compuesto, no se puede contemplar como una selección de las modalidades de la presente solicitud como el examinador lo quiere hacer ver, toda vez que en la invención en estudio, no se revela un radical como el mostrado en D2 para el sustituyente R.

5.1 Nivel inventivo de la presente solicitud sobre el Documento D1.

El examinador objeta la altura inventiva de la presente invención con el documento D1.

Sobre este particular como se manifestó anteriormente, el documento D1 no enseña o sugiere que la estructura central de la benzo[g]quinolina pueda ser modificada a fin de introducir un grupo alquil-pirimidina como sí lo enseña la presente solicitud. De hecho, al estudiar nuevamente la reivindicación 1 de la referencia D1, se puede ver que tanto los sustituyentes para X y Y como para R son diferentes y se apartan de lo enseñado en la presente reivindicación 1 ahora modificada, toda vez que la referencia D1 no sugiere o enseña la participación de un sustituyente como el de la presente solicitud, es decir un anillo de heteroátomos con seis miembros, dos de los cuales son átomos de nitrógeno y un grupo alquilo.

Aún más, la referencia D1 enseña o sugiere diferentes sistemas de anillos donde aparece el sustituyente R₁ el cual puede ser hidrógeno o trifluorometilo. Por el contrario, la presente invención enseña que el sustituyente R₁ puede ser hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En este sentido, una persona versada en la materia que conociera la existencia del documento D1, no encontraría obvio o evidente, reemplazar el grupo trifluorometilo, por un grupo alquilo, ya que no resulta difícil predecir el comportamiento de la actividad biológica de los compuestos.

Aún más, la persona versada en la materia tampoco encontraría evidente introducir un sistema alquil-pirimidina como el enseñado en la presente solicitud para el sistema benzo[g]quinolina a partir de los grupos sugeridos en D1 que son en su mayoría sistemas de dos anillos con heteroátomos o sistemas de un anillo con un solo heteroátomo.

Por consiguiente la persona versada en la materia tampoco llegaría de manera evidente a las modificaciones estructurales enseñadas para los derivados novedosos de benzo[g]quinolina de la presente solicitud, ya que D1 no enseña o sugiere un sistema de un anillo de seis miembros con dos heteroátomos. En consecuencia, este documento no resulta ser relevante para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud.

5.2 Nivel inventivo de la presente solicitud sobre el Documento D2

El examinador trata de desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud mediante el documento EP 0 512 952 (D2). Sobre este particular, me permito decir que al observar la memoria descriptiva y el capítulo reivindicatorio del documento IE921374 texto equivalente en inglés a la referencia D2 en alemán, se puede observar que dicho documento se encuentra dirigido a la producción de nuevos derivados de octahidro[g]quinolina, específicamente se refiere al isómero (-)-(3β, 4α, 10aβ)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]quinolina.

B2

El documento IE921374 equivalente a D2, enseña que el compuesto anteriormente mencionado posee un perfil de actividad farmacológica particularmente interesante, en especial para inhibir la dependencia a la cocaína, también como antidepresivos y para el tratamiento del glaucoma en soluciones oftálmicas de 0.002 a 0.02%.

El documento D2, por consiguiente enseña o sugiere que el compuesto (3 β , 4 α , 10 $\alpha\beta$)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]quinolina en su forma isómera (-) posee actividad para varias condiciones entre ellas el tratamiento del glaucoma. No obstante, este documento no revela o enseña la posibilidad de obtener un compuesto donde se realice una modificación a fin de introducir un sustituyente alquil-pirimidina como así lo revela la presente solicitud.

Aún más, la referencia D2, enseña de manera específica que el compuesto preferido es el isómero (-) del compuesto -(3 β , 4 α , 10 $\alpha\beta$)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]quinolina, en este sentido si sería más específica, pero además limitaría a la persona versada en la materia que se vería motivada a partir de este documento a obtener isómeros puros de la sustancia, lo cual lo alejaría de la materia objeto de la presente solicitud.

En consecuencia, la presente invención resulta inventiva sobre las enseñanzas del documento D2, toda vez que dicha referencia no enseña o sugiere las modificaciones en los sustituyentes y además restringe la acción del compuesto a la forma isómera (-), hecho que adicionalmente alejaría a una persona versada en la materia del objeto de la presente solicitud.

Aún más, si la persona versada en la materia combinara las enseñanzas de las referencias D1 y D2, no llegaría de manera evidente a los novedosos derivados de benzo[g]quinolina de la presente solicitud, toda vez que en ninguno de los documentos D1 y D2 se enseña o sugiere un sustituyente alquil-pirimidina ni tampoco se sugiere que se puedan obtener resultados sorprendentes en cuanto a la actividad de compuestos con modificación alguna.

En este sentido, me permito manifestar que el solicitante a fin de reforzar la altura inventiva de la presente solicitud, ha investigado un aspecto importante como es la permeación del fármaco en el ojo, toda vez que la presente invención se encuentra dirigida a trastornos oculares como el glaucoma y la miopía y los compuestos de la solicitud en estudio se aplican en el ojo como gotas oftálmicas.

Es así que se realizó una investigación con el compuesto preferido de la presente solicitud (compuesto 1d: [3R, 4aR,10aR]-1-metil-3 β -{4-metil-1,3-pirimidin-2-il}tiometil-6-hidroxi-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 $\alpha\beta$ -octahidrobenzo[g]quinolina, en un experimento comparativo con el compuesto de la técnica anterior, es decir con el

9
64-2
63

compuesto I(h) anteriormente expuesto en D1 debido a que se podría considerar el más cercano a los compuestos de la presente solicitud. Los resultados de dicho experimento se consignaron en el Reporte Técnico "Corneal permeation of Dopaminergics 4" del cual atentamente adjunto una copia informal.

En dicho documento se manifiesta que es bastante sorprendente que el compuesto preferido de la presente solicitud, mostrara una eficacia superior inesperada en cuanto a la permeabilidad sobre el compuesto del documento de la técnica anterior considerado como el más cercano.

Esto quedó plenamente demostrado en el Reporte Técnico adjunto, donde se prepararon soluciones al 0.1% para permeación en cornea de cerdo. Específicamente, en el punto 4 (Resultados y discusión), se puede observar que luego de tres horas la cantidad permeada de la sustancia E (compuesto 1d de la presente solicitud) en la cámara aceptora fue de 5.5 microgramos como se muestra en la figura 4-1, en tanto que luego de las mismas tres horas no se detectó la sustancia F en la cámara aceptora. En conclusión, la sustancia E permeó a través de las córneas de cerdo en tanto que la sustancia F no lo realizó.

En conclusión, una persona versada en la materia no habría llegado de manera evidente a los resultados expuestos en el Reporte Técnico realizado por el solicitante, toda vez que no hay enseñanza o sugerencia alguna en los documentos D1 y D2 para llevar a cabo las modificaciones enseñadas y realizadas en los novedosos derivados de benzo[g]quinolina de la invención en estudio. Por lo tanto, respetuosamente solicito a ese despacho reconocer la novedad de la invención en estudio sobre D1 y el nivel inventivo de la misma sobre las enseñanzas de las referencias D1 y D2, y conceder el privilegio de patente de invención a la presente solicitud.

Señor Superintendente,


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

25/2 6564

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84,909
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50109839	02/11/2006	7,429,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

65

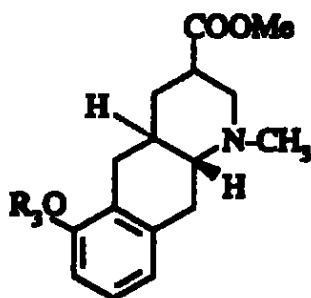
anteriormente, y R₃ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), el grupo alcoxilo se convierte en un grupo hidroxilo, y los compuestos de la fórmula I así obtenidos se recuperan en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

La reacción se puede efectuar de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo utilizando ácido bromhídrico o tribromuro de boro. En la fórmula II, R₃ es de preferencia metilo.

El procesamiento de las mezclas de reacción obtenidas de acuerdo con el proceso anterior, y la purificación de los compuestos así obtenidos, se pueden realizar de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y viceversa. Las sales de adición de ácido adecuadas para utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, el clorhidrato.

Los compuestos de partida de la fórmula II, en donde A y B son cada uno H, se pueden producir a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula IIIa:

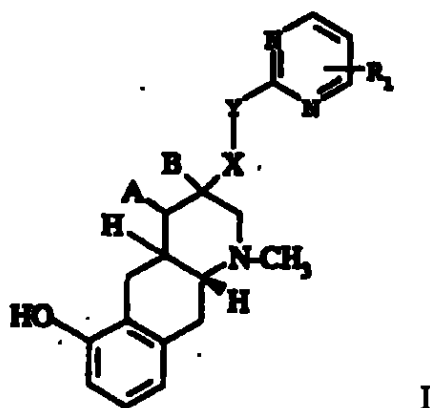


folio 67 y 68
no 98/01444
EP 0512952
VII, copiam
III_a

66 67

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde:

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

X es CH₂

Y es O, ú S, y

R₁ es H o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A y B cada uno representa H

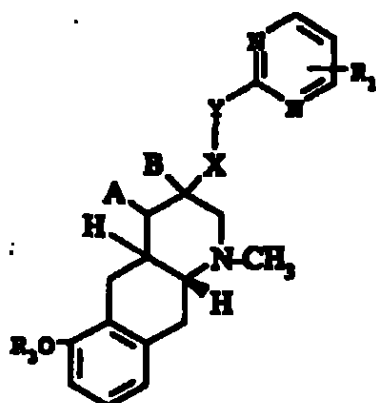
X es CH₂

Y representa S, y R₁ representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R₁ representa metilo.

67
68 TS

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo, el cual incluye el paso de conversión en un compuesto de la fórmula II:



en donde A, B, X, Y, y R_1 son como se definen en la reivindicación 1, y R_3 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), del grupo alcoxilo en un grupo hidroxilo, mediante la reacción con ácido bromhídrico o tribromuro de boro y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

- 5 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

Technical R&D / Ophtha Technical Development

**Dopaminergics
0.1% Eye drop solution**

Dopa patent support

Corneal permeation of Dopaminergics 4

Author(s):	Céline Simonin and Christian Schoch
Valid date:	Date of approval
Number of pages:	8

**Property of Novartis
Confidential
May not be used, divulged, published or otherwise disclosed
without the consent of Novartis**

Table of contents

1	Executive summary	3
----------	--------------------------------	----------

69 15
70

2 Study design 4

3 Materials and Methods 4

3.1 Test substances 4

3.2 Permcation buffer composition..... 5

3.3 Test solution composition..... 5

3.4 Corneal permeation experiment..... 5

3.5 HPLC analysis 6

3.5.1 Substancce E analysis 6

3.5.2 Substance F analysis 7

4 Results and discussion 8

4.1 Corneal permeation of a 0.1% substancce E solution 8

4.2 Corneal permeation of a 0.1% substance F solution 8

4.3 Comparison of substances E and F corneal permeatio

5 Conclusion..... 8

20
7/16

1 Executive summary

The permeation pattern of two dopaminergic substances (called here Substance E and Substance F) are determined in an *in vitro* model of excised pig corneas.

The comparison of both permeation curves leads to the conclusion that Substance E permeates *in vitro* whereas substance F does not .

71 72

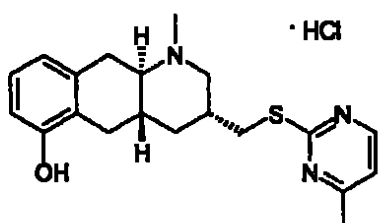
2 Study design

To compare the *in vitro* corneal permeation through excised pig corneas of substance E and substance F.

3 Materials and Methods

3.1 Test substances

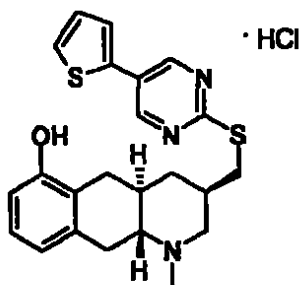
Substance E: internal code ABJ409



$C_{20}H_{25}N_3OS \cdot HCl$

M_r 391.96 (base: M_r 355.50)

Substance F: internal code PKF241-088



$C_{23}H_{25}N_3OS_2 \cdot HCl$

M_r 460.06 (base: M_r 423.60)

3.2 Permeation buffer composition

The composition of Aqueous Humor and Tears buffer is presented in the table below:

Table 3-1 Composition of Aqueous humor and Tears buffer

Ingredients	Tears (%w/w)	AH (%w/w)
NaCl	0.700%	0.560%
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0.020%	0.020%
KCl	0.150%	0.030%
Glucose	0.600%	1.600%
NaHCO ₃	0.010%	0.010%
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.030%	0.030%
MgCl·2H ₂ O	0.020%	0.020%
Adenosine	0.003%	0.003%
Glutathione	0.002%	0.002%
Purified water	To 100%	To 100%
Osmolality	~340mOsm/kg	~330mOsm/kg

The buffers can be kept 2 weeks at 4°C

3.3 Test solution composition

For a permeation experiment, an appropriate volume of solution (min. 10g) is prepared and is stored at room temperature under light protection.

Table 3-2 Compositions for use in permeation experiments

Batch / Ingredients	7985.001.CSI	8058.004.CSI
Substance E	0.11%	/
Substance F	/	0.109%
Cremophor EL	5.00%	5.00%
Propylene glycol	1.01%	1.01%
HP-γ-Cyclodextrin	10.00%	10.00%
NaOH 0.1N	Ad pH = 7	Ad pH = 7
Purified water	To 100%	To 100%
pH	7.05	7.05
Osmolality (mOsm/kg)	310	322

3.4 Corneal permeation experiment

- 6 Corneas per substance to be analyzed are isolated from pig eyes, and mounted in an appropriate corneal permeation system. The system is preheated at 37°C.
- The donor chamber (epithelium side of the cornea) is filled in with 2.3mL of Tears buffer and the acceptor chamber (endothelium side) is filled with 1.8mL of Aqueous Humor (AH) buffer. The acceptor chamber is gassed with a mixture of 95% air- 5% CO₂ (about 2 bubbles/s) to keep the pH at ~7.4. The corneas are then equilibrated for 30 minutes.

- Tears buffer is removed and replaced by 2.3mL of eye drop solution (T0). A sample of 300µL is taken in each acceptor chamber and replaced with 300µL of fresh AH buffer.
- After 45, 75, 105, 140 and 180 minutes, samples of 300µL are taken in the acceptor chamber and always replaced with 300µL of fresh AH buffer. pH is measured at the same time.
- After 180 minutes, the corneas are taken away and observed. They are then stored in neutral formol.

3.5 HPLC analysis

3.5.1 Substance E analysis

Equipment

Apparatus	HP 1100 (Agilent)
Column	CC 125/4.6 Nucleosil 100-5 C18 AB
	Length 125 mm, internal diameter 4.6 mm

Chromatographic conditions

Mobile phase	A: 0.1% H ₃ PO ₄ B: Acetonitrile		
	Time [min.]	Phase A [%]	Phase B [%]
	0	90	10
	10	70	30
	12	5	95
	13	90	10
	18	90	10
Flow rate	1.0 ml/min		
Detection	248 nm		
Temperature	70°C		
Injection volume	50µl		
Run time	18min		
Solvent	Aqueous Humor buffer		

A standard curve has to be established using following concentrations: 20; 10; 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.3125; 0.156µg/mL. The standards are prepared in AH as follows:

- 0.1mg/mL Substance E Weigh 2.78mg of Substance E in a 25mL graduated flask and dissolve in 0.1% H₃PO₄. Ultrasonicate 5min.
- 20µg/mL Substance E Pipette 2mL of the 1mg/mL solution and dilute it in 10mL of Aqueous Humor buffer in a graduated flask.

Microgram

74 20
75

- 10µg/mL to 0.156µg/mL of Substance E Make 1:2 dilutions in cascade until obtaining a 0.156µg/mL solution.

3.5.2 Substance F analysis

Equipment

Apparatus HP 1100 (Agilent)
Column CC 125/4.6 Nucleosil 100-5 C18 AB
Length 125 mm, internal diameter 4.6 mm

Chromatographic conditions

Mobile phase A: 0.1% H₃PO₄
 B: Acetonitrile

Time [min.]	Phase A [%]	Phase B [%]
0	90	10
25	70	30
30	5	95
31	90	10
35	90	10

Flow rate 1.0 ml/min
Detection 300 nm
Temperature 70°C
Injection volume 50µl
Run time 35min
Solvent Aqueous Humor buffer

A standard curve has to be established using following concentrations: 20; 10; 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.3125; 0.156µg/mL. The standards are prepared in AH as follows:

- 0.1mg/mL Substance F Weigh 2.73mg of Substance F in a 25mL graduated flask and dissolve in 0.1% H₃PO₄. Ultrasonicate 5min.
- 20µg/mL Substance F Pipette 2mL of the 1mg/mL solution and dilute it in 10mL of Aqueous Humor buffer in a graduated flask.
- 10µg/mL to 0.156µg/mL of Substance F Make 1:2 dilutions in cascade until obtaining a 0.156µg/mL solution.

75 76²¹

4 Results and discussion

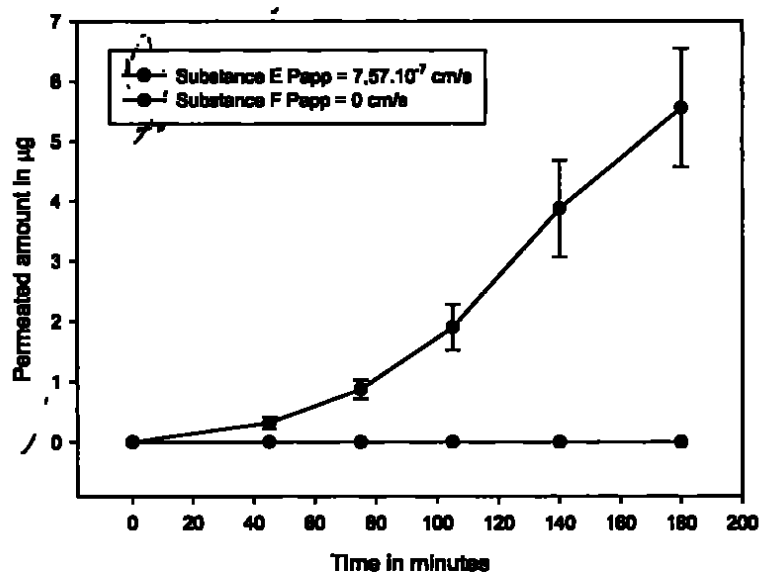
4.1 Corneal permeation of a 0.1% substance E solution

After 3 hours, the permeated amount of E in the acceptor chamber is around 5.5µg. Figure 4-1 shows the kinetics of permeation of the substance through the cornea.

4.2 Corneal permeation of a 0.1% substance F solution

After 3 hours, no substance F is detected in the Acceptor chamber by HPLC, as can be seen in Figure 4-1.

Figure 4-1 Corneal permeation of 0.1% Substance E and F solutions: Comparison curve



Conclusion

Substance E permeates in the above experiments through excised pig corneas whereas substance F does not.

77
76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

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

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

Oficio: 1218

REFERENCIA: Radicación No. 02-112478
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento nuevamente 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;
- ◆ examen de patentabilidad, folios 36 a 54;
- ◆ Respuesta técnica al examen de patentabilidad, folios 55 a 76.

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-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, las composiciones que los comprenden.

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

78
77

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]quinoline 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.

Evaluación de la Novedad:

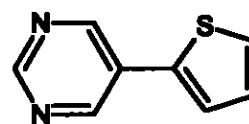
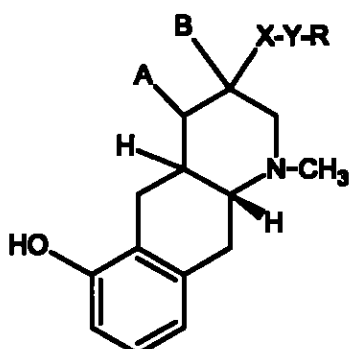
El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."* *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral,*

79
78

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 formula (I).

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



Donde X es $-CH_2-$; Y es O, S ; R es la estructura (h)

y en la respuesta técnica de manera errada se asegura que son "totalmente novedosa" cuando a toda luz la única diferencia que existe ente esta anterioridad en la solicitud en estudio es que el sustituyente pirimidina tiene a su vez un sustituyente tienilo y en vez de un sustituyente alquilo como la solicitud en estudio, o sea, la única diferencia es en un sustituyente de un sustituyente de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol. Y en la descripción no esta establecido que es mediante una modificación en tal posición que se obtiene un efecto diferente que no se observa en ninguna parte, porque que realmente porque es el mismo efecto farmacológico, o sea, es el efecto esperado porque ya es conocido en el arte previo. En este orden de ideas obsérvese el folio 49, renglones 10 a 14 las concentraciones en que es efectivo 0.1 a 100 μ m, y en la solicitud en estudio es de 10 a 100, sin modificar el efecto farmacológico conocido en el tratamiento del glaucoma, que es la materia que se reclama como nueva en la solicitud en estudio.

80
79

-Ahora pasando al proceso reclamado como nuevo en la reivindicación 4 que consiste en convertir el grupo $-OR^3$ en un hidroxilo, donde se sabe mediante la propia descripción de la solicitud en estudio que este proceso no es nuevo ya que se dice folio 7, renglones 5 a 8, "la reacción se puede efectuar mediante los métodos conocidos, por ejemplo utilizando ácido bromhídrico o tribromuro de boro" y lo mismo se afirma en la anterioridad D1, folio 46, tres últimos párrafo es exactamente el mismo proceso e igualmente se afirma que es un método conocido.

Por su parte D2 lo enseña de manera explícita en el diagrama de reacción folio 52, lo cual indica claramente que se reclama un proceso ampliamente conocido, que no es la primera vez que se va a hacer la hidrólisis de un éter, para convertirlo en un hidroxilo de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[ghi]quinolin-6-ol, lo que está claramente establecido es que la presente solicitud reclama el proceso ampliamente conocido en el estado de la técnica.

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."*

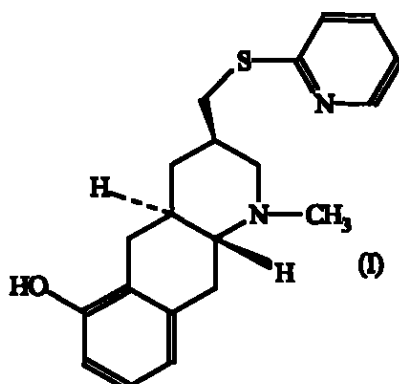
-D1 describe derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[ghi]quinolin-6-ol especialmente cuando sobre el sustituyente pirimidina está el grupo tienilo, y los procesos de obtención y teniendo especial atención en las concentraciones en la que es efectivo, vemos que en la anterioridad se requieren de cantidades del orden de 0.1 a 10 μ m para ser efectivo, que comparado con lo descrito en la presente solicitud en primer lugar no se observa el efecto inesperado, que podría ser que con el sustituyente que es diferente tiene otro efecto farmacológico, por ejemplo sobre otros receptores, porque si se argumenta que se debe ajustar las concentraciones, eso es un trabajo que se debe realizar universalmente para cualquier sustancia química que tenga propiedades farmacológicas y se requiera aplicar en cualquier forma de presentación medicamentosa. Al no observar el aporte al acervo

8/

80

tecnológico, ni el salto cuantitativo a la regla técnica, esta oficina considera que la presente solicitud no posee nivel inventivo.

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



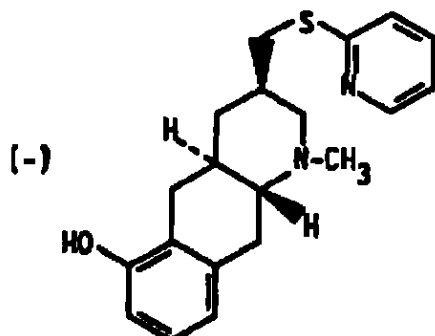
La única diferencia con la solicitud en estudio es un nitrógeno sobre el anillo piridinil el cual es un sustituyente de la estructura principal 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, además la anterioridad es un compuesto específico, mientras la anterioridad es una fórmula general, 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-octahidrobenzo[g]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-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol con las mismas aplicaciones como agentes glaucoma.

Y respecto a la tabla comparativa no está claro como una publicación de solicitud

82

81

EP 0512952 de un compuesto específico se afirma que el compuesto (-)-(3 β ,4 α ,10 α β)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-idroxi-benzo[g]quinolina,



Für die Behandlung des Glaukoms werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise 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.

o

For the treatment of glaucoma, the compounds according to the invention are preferably applied topically to the eye in ca. 0.002 to ca. 0.02 % ophthalmological solutions.

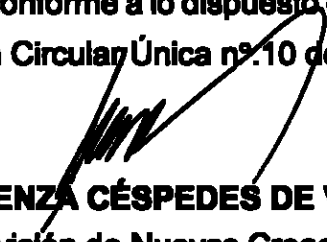
Lo que nos indica que el compuesto específico de la anterioridad es verdaderamente efectivo y que no se diferencia con los "múltiples" compuestos de que reclama la presente solicitud, y que en la presente solicitud probando un solo compuesto se extrapola el mismo efecto para todas las posibles combinaciones que puedan aparecer de acuerdo al significado dado para cada sustituyente, y aún así no poseen un efecto farmacológico diferente al conocido en el estado de la técnica, entonces se puede ver que los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, no enseñan un efecto inesperado para los derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol, o sea, un efecto farmacológico sorprendente o diferente, tampoco se ve la modificación a la regla técnica o el salto cuantitativo, el enriquecimiento al acervo tecnológico, por lo cual esta oficina considera que la presente solicitud no cumple con lo exigido en el Art-18 de la Decisión 486 C.A.N.

83
82

No.	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9801444	4 1,2,3 5	Novedad nivel inventivo
D2	EP0512952	4 1,2,3,5	Novedad 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 01 FEB. 2007.

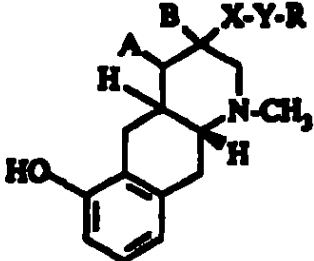
CONCEPTO TÉCNICO No. 105	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
--------------------------	-----------------------------------

84
83

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

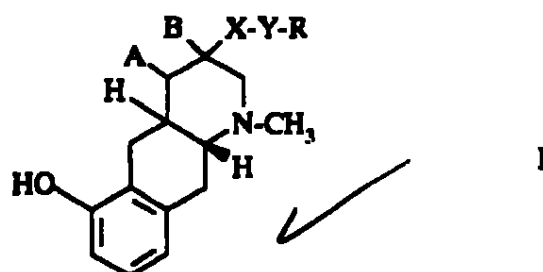
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(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); Moenchoweg 3, CH-4148 Pfaffingen (CH). MARKSTEIN, Rudolf (DE/DE); Ernst-Reuter-Strasse 2, D-79618 Rhein-Neckar (DE). SEILER, Max, Peter (CH/CH); Bockmühlweg 16, CH-4125 Riehen (CH). (74) Agent: ROTH, Bernhard, M.; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH).			(81) 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, KR, KG, KP, 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, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: BENZO[<i>g</i>]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.			
 (1)			

BENZO[g]QUINOLINE DERIVATIVES

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

More particularly the present invention provides a compound of formula I



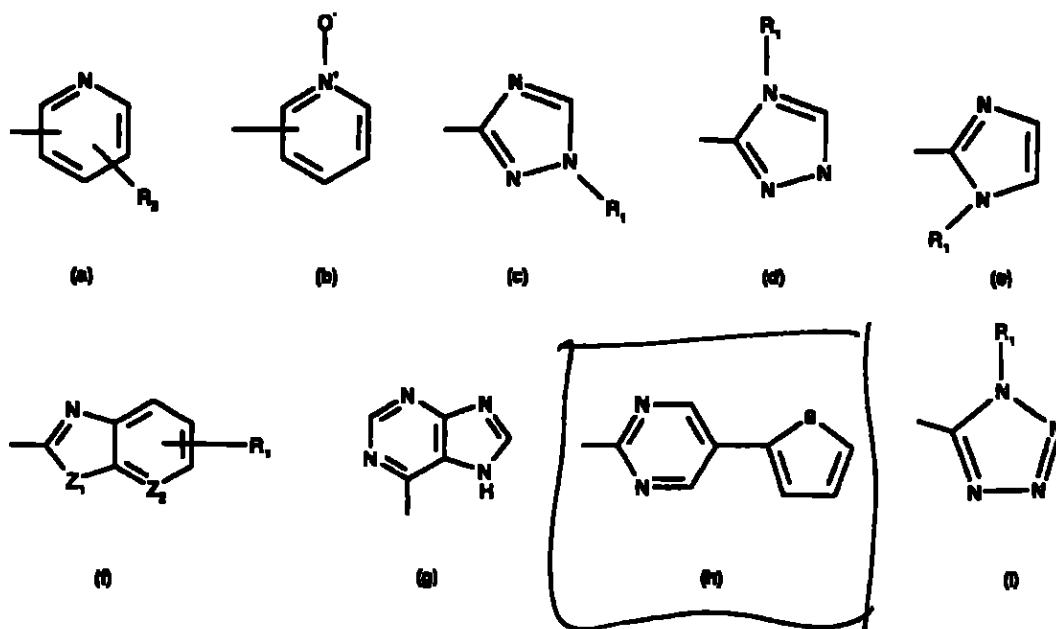
wherein

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

X is CH₂ or CO,

Y is O, S, S=O, NR₁ [R₁ being H or (C₁₋₄)alkyl], CH₂ or O-CH₂, and

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



wherein R₁ is defined above, R₂ is H or trifluormethyl, Z₁ is O, S or NH and Z₂ is CH or N,

provided that if X is CH₂, Y is S and R is of formula (a) wherein the free bond is adjacent to the nitrogen and R₂ 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 CH₂.

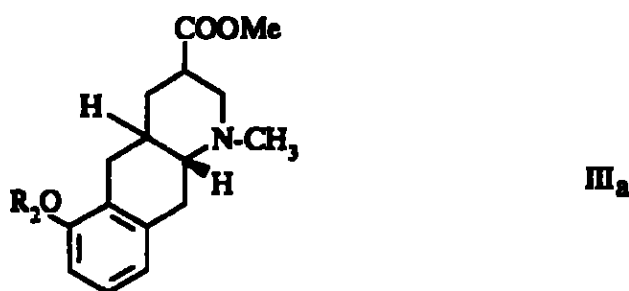
Y preferably is O or S.

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 CH₂, Y is O or S and R is of formula (b) or (c).

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.

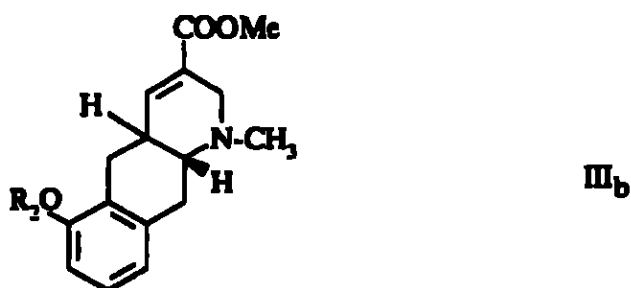
The starting compounds of formula II wherein A and B are each H may be produced from the corresponding compounds of formula III_a,



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.

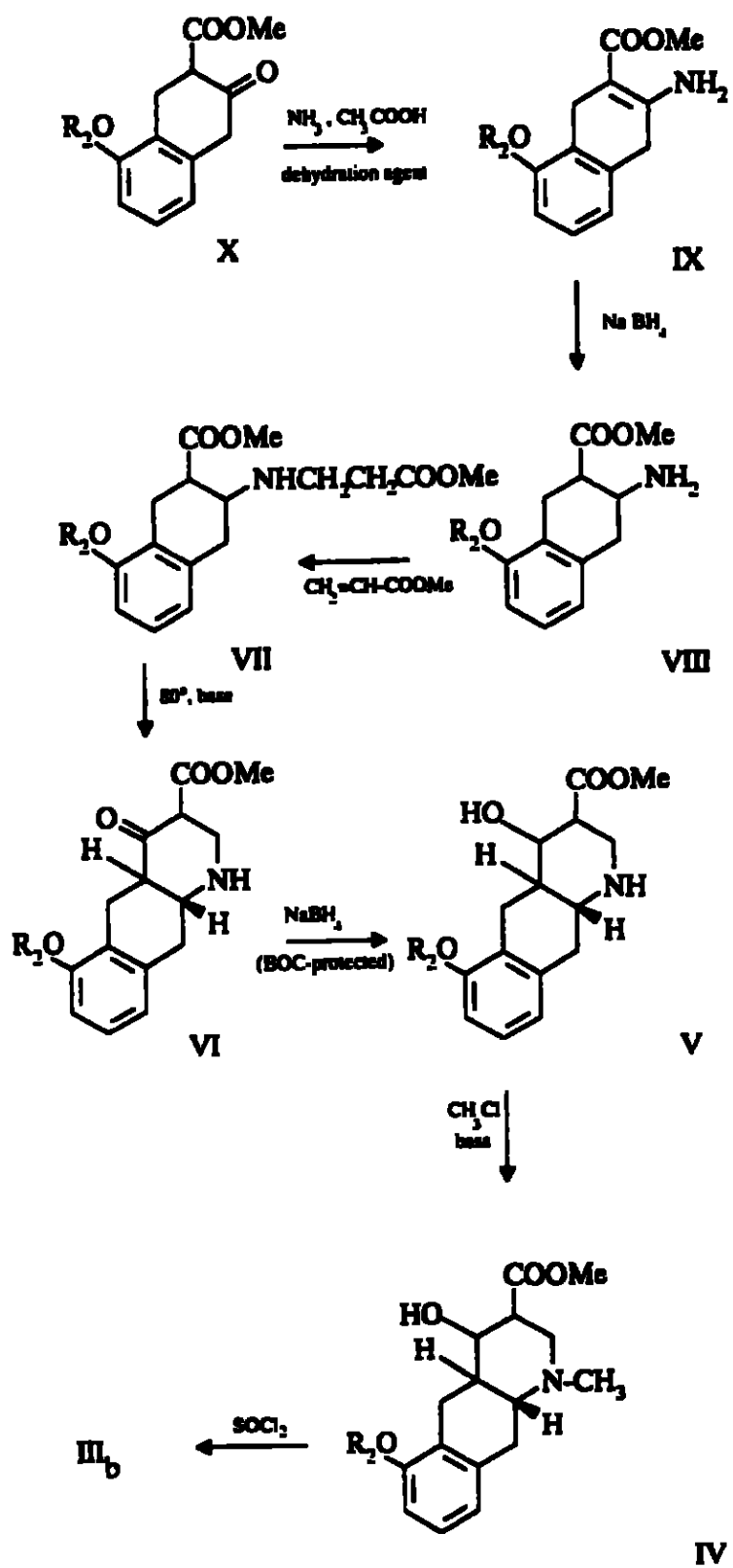
The starting compounds of formula II wherein A and B together form an additional bond may be produced from the corresponding compounds of formula III_b,



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:

88
87



89
88

administration and the severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.1 to about 100 μmol in ophthalmological solution.. In larger mammals, for example humans , indicated daily dosages are in the same range, preferably in the range from about 0.1 to about 10 μmol of the compound conveniently administered once or twice a day or in sustained release form.

The agents of the invention may be administered in free form or in pharmaceutically acceptable salt form. Such salts may be prepared in conventional manner and exhibit the same order of activity as the free compounds.

Accordingly the present invention provides an agent of the invention for use as a pharmaceutical, e.g. in the treatment of glaucoma and myopia.

The present invention furthermore provides a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention in association with at least one pharmaceutically acceptable diluent or carrier. Such compositions may be formulated in conventional manner. Unit dosage forms contain, for example, from about 0.10 to about 2 mg of an agent according to the invention.

Agents according to the invention may be administered by any conventional route, for example parenterally e.g. in form of injectable solutions or suspensions, or enterally, e.g. in the form of tablets or capsules. Preferably, however, they are applied topically to the eye in ca. 0.01 to 0.5 % ophthalmological solutions.

The ophthalmic vehicle is such that the compound is maintained in contact with the ocular surface for a sufficient time period to allow the compound to penetrate the corneal and internal regions of the eye.

The pharmaceutically acceptable ophthalmic vehicle may be e.g. an ointment, vegetable oil, or an encapsulating material.

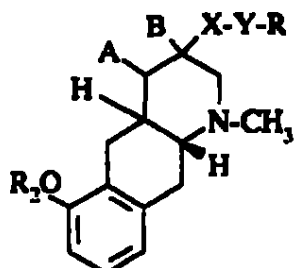
90
89

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



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.

process
70
in
reclaim
Reiv. 5

9/90

a second series, the effect on subregions of the optic nerve including the proximal part with the head of the optic nerve is determined.

In this test the agents of the invention at doses of 0.1 to 0.5 mg/kg s.c. significantly improve blood flow to the optic nerve but not in the striatum. In the second series of experiments, the agents of the invention at the indicated doses preferently enhance blood perfusion in the proximal part of the optic nerve including the head and in the distal part.

The agents of the invention are therefore useful in conditions where prevention or delay of progressive atrophy of the optic nerve is desirable, for example in conditions where the visual fields are impaired and particularly in glaucoma forms which are not characterized by an increase of the intra-ocular pressure (low tension glaucoma), in which standard glaucoma therapy including β -blockers is ineffective.

The agent of the invention furthermore exhibit dopaminomimetic activity, as evidenced *in vitro*, e.g. by their ability to inhibit electrically evoked acetylcholine release from striatal slices [R. Markstein et al., *J. Neural Transm.* **103**, 17-30 (1996) at concentrations of 1 to 100nM.

Eye permeable dopaminamimetic compounds have been indicated to prevent development of myopia in man [P.M. Iuvone et al., *Inv. Ophthal Vis. Sci.* **32**, 1674-1677 (1991)].

The agents of the invention are therefore useful in the treatment of myopia, as can be confirmed in standard tests, e.g. in the model according to R.A. Stone et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) **86**, 704-706 (1989)] wherein experimental myopia is produced in chicken, on administration of about 0.1 to about 1 mg/kg in eye drops.

For the above mentioned indications, the appropriate dosage will of course vary depending upon, for example, the compound employed, the host, the mode of

92
91

administration and the severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.1 to about 100 μmol in ophthalmological solution.. In larger mammals, for example humans, indicated daily dosages are in the same range, preferably in the range from about 0.1 to about 10 μmol of the compound conveniently administered once or twice a day or in sustained release form.

The agents of the invention may be administered in free form or in pharmaceutically acceptable salt form. Such salts may be prepared in conventional manner and exhibit the same order of activity as the free compounds.

Accordingly the present invention provides an agent of the invention for use as a pharmaceutical, e.g. in the treatment of glaucoma and myopia.

The present invention furthermore provides a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention in association with at least one pharmaceutically acceptable diluent or carrier. Such compositions may be formulated in conventional manner. Unit dosage forms contain, for example, from about 0.10 to about 2 mg of an agent according to the invention.

Agents according to the invention may be administered by any conventional route, for example parenterally e.g. in form of injectable solutions or suspensions, or enterally, e.g. in the form of tablets or capsules. Preferably, however, they are applied topically to the eye in ca. 0.01 to 0.5 % ophthalmological solutions.

The ophthalmic vehicle is such that the compound is maintained in contact with the ocular surface for a sufficient time period to allow the compound to penetrate the corneal and internal regions of the eye.

The pharmaceutically acceptable ophthalmic vehicle may be e.g. an ointment, vegetable oil, or an encapsulating material.

93
92

The preferred agents of the invention for the above-indicated uses are [3R, 4aR, 10aR]-1-methyl-3 β -(4-methyl-(4H)-1,2,4-triazo-3-yl)thiomethyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a α , 5, 10, 10a β -octahydrobenzo[g]quinoline (compound A), [4aS, 10aR]-1,2,4a α , 5, 10, 10a β -hexahydro-6-hydroxy-1-methyl-3-(2-pyridyloxymethyl)-benzo[g]-quinoline (compound B), [4aS, 10aR]-1,2,4a α , 5, 10, 10a β -hexahydro-6-hydroxy-1-methyl-3-(2-imidazolyl-thiomethyl)-benzo[g]quinoline (compound C) and [3R, 4aR, 10aR]-1-methyl-3 β -(2-pyridyl-N-oxide)thiomethyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a α , 5, 10, 10a β -octahydrobenzo[g]-quinoline (compound D), in free base or acid addition salt form, particularly compound C.

In the above-mentioned intraocular pressure (IOP) test, the compounds A, B, C and D in hydrochloride form reduce IOP in normal rabbits to a maximum of 3.3, 3.8, 3.3 and 4.5 mm Hg respectively, after administration of 0.9 μ mol in eye drops, whereas with the same dose of the standard β -blocker Timolol no decrease of IOP is observed. Additionally the duration of action of the 4 compounds is unexpectedly long.

In the above-mentioned blood flow test, compound C in hydrochloride form increases blood flow by 30% after administration of 0.1 mg/kg s.c., whereas at doses up to 0.5 mg/kg s.c. Timolol failed to increase blood flow.

The agents of the invention are well tolerated at the dosages administered in the above-indicated tests. Moreover compounds A, B, C and D show no mutagenicity in *Salmonella typhimurium* (i.e. are negative in the well-known Ames test).

In accordance with the foregoing, the present invention also provides an agent of the invention for use as a pharmaceutical in the treatment of glaucoma and myopia.

Moreover the present invention provides the use of an agent of the invention, for the manufacture of a medicament for the treatment of glaucoma and myopia.

94
93

In still a further aspect the present invention provides a method for the treatment of glaucoma and myopia in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of an agent of the invention.

The following examples illustrate the invention. The temperatures are given in degrees Celsius and are uncorrected.

AZ