

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 894**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06829734 .0**
96 Fecha de presentación: **22.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1960387**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Derivados de isoquinolina y benzo(H)isoquinolina, su preparación y su utilización en terapéutica como antagonistas del receptor H3 de la histamina**

30 Prioridad:
24.11.2005 EP 05111248

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

73 Titular/es:
SANOFI-AVENTIS
174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FR

72 Inventor/es:
DIAZ MARTIN, Juan Antonio;
ESCRIBANO ARENALES, Beatriz y
JIMENEZ BARGUENO, Maria Dolores

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 376 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

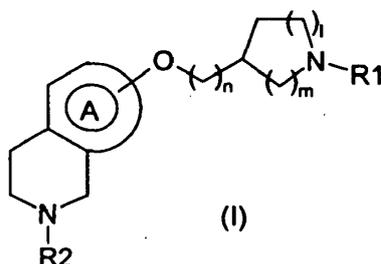
Derivados de isoquinolina y benzo[H]isoquinolina, su preparación y su utilización en terapéutica como antagonistas del receptor H3 de la histamina.

5 La presente invención tiene por objeto éteres derivados de tetrahidroisoquinolina y tetrahidrobenzo[h]isoquinolina, su procedimiento de preparación y sus aplicaciones en terapéutica.

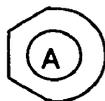
El documento WO 02/076925 describe antagonistas de los receptores H3 de la histamina. Estos compuestos son para algunos de los derivados éteres de isoquinolinas o de benzoisoquinolinas, éteres sobre los que se unen alquilos aminados lineales o cíclicos.

10 Los inventores tienen por objeto llegar a nuevos compuestos que modulan la actividad del receptor H₃ de la histamina.

La presente invención tiene por tanto como primer objeto nuevos compuestos que responden a la fórmula I



en la que:



15 **A** representa un carbociclo insaturado con dobles enlaces, tal como un fenilo o un naftilo; estando el carbociclo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos, independientemente entre sí, entre un átomo de halógeno, un hidroxilo, un grupo nitro, ciano, perhalógenoalquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃ o un fenilo;

I puede tomar un valor de 0 a 4;

m puede tomar un valor de 0 a 3;

20 n puede tomar un valor de 0 a 6;

-(C)l-, **-(C)m-** y **-(C)n-** representan, independientemente entre sí, un grupo alquilideno -C_{x-z}-, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, perhalógenoalquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y además cuando l, m y/o n toman el valor 0, **-(C)₀** representa un enlace;

25 **R1** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un alquilcarbonilo C₁₋₆, un alcóxicarbonilo C₁₋₆, pudiendo estos grupos alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆ estar sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino o arilo, tal como un benciloxicarbonilo; alquil C₁₋₃-arilo, tal como un bencilo o fenilo, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos
30 entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxo C₁₋₃;

R2 representa un grupo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo, un heteroarilo bicíclico tal como un benzotriazolilo o un grupo arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno,
35 un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxo C₁₋₃;

En el contexto de la presente invención, se entiende por:

- C_{x-z} , donde x y z pueden tomar los valores de 0 a 6, una cadena carbonada que puede tener de x a z átomos de carbono, sin embargo cuando x toma el valor 0, C_0 representa un enlace; por ejemplo C_{1-6} indica una cadena carbonada que puede tener de 1 a 6 átomos de carbono; por ejemplo C_{0-6} indica un enlace o una cadena carbonada que puede tener de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono saturada, lineal o ramificada, más particularmente un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, etc. ;
 - designando el término alquilideno C_{x-y} un grupo alquilo C_{x-y} , lineal o ramificado, divalente; designando el término alquenilideno C_{2-8} un grupo alquilo C_{x-y} , insaturado, lineal o ramificado, divalente;
- 10
- alcoxi C_{x-y} , un grupo alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada que comprende x a y átomos de carbono;
 - átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo ;
 - monoalquilamino C_{1-3} , un amino monosustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ;
 - dialquilamino C_{2-6} , un amino disustituido con dos grupos alquilo C_{1-3} , idénticos o diferentes ;
- 15
- perhalógenoalquilo C_{1-2} , un grupo alquilo C_{1-2} en el que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno ;
 - halógenoalquilo C_{1-3} , un grupo alquilo C_{1-3} en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de hidrógeno.

20 Los compuestos de fórmula I pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

25 Los compuestos de fórmula general I pueden presentarse en forma de bases libres o de sales de adición a ácidos, que forman parte igualmente de la invención. Estas sales, según la presente invención, comprenden aquellas con ácidos farmacéuticamente aceptables pero también aquellas con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización adecuada de los compuestos de fórmula I. Estas sales pueden prepararse, según los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por reacción del compuesto de fórmula I en forma de base con el ácido en un disolvente adecuado, tal como una disolución alcohólica o un disolvente orgánico, a continuación separación del medio que lo contiene por evaporación del disolvente o por filtración.

30 Los compuestos de fórmula general I pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también son parte de la invención.

La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos elegidos entre los subgrupos siguientes, considerados solos o en combinación, en los que:



35 representa un carbociclo insaturado, tal como un fenilo o un naftilo; estando el carbociclo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes elegidos, independientemente entre sí, entre un átomo de halógeno, un hidroxilo, un grupo nitro, ciano, perhalógenoalquilo C_{1-2} , o alquilo C_{1-3} ;

l puede tomar un valor de 1, 2 ó 3 ;

m puede tomar un valor de 0, 1 ó 2 ;

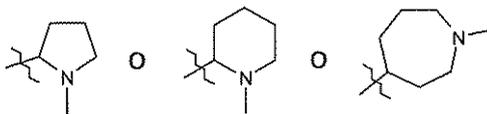
40 n puede tomar un valor de 0, 1 2 ó 3 ;

-(C)l- y **-(C)m-** forman juntos, con el grupo **-NR1-**, un aminociclo, unido por un carbono al grupo **-O-(C)n-** tal como azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina y/o

45 **-(C)n-** representa un grupo alquilideno **-C₀₋₃**, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, perhalógenoalquilo C_{1-2} ; sin embargo cuando n toma el valor 0, **-(C)₀-** representa un enlace ;

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un alquil C₁₋₄-carbonilo, un alcoxi C₁₋₆-carbonilo ; alquil C₁₋₃ -arilo, tal como un bencilo, un heteroarilo tal como un tienilo o furilo, un grupo arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o alquilidendioxi C₁₋₃.

Más particularmente, cuando el aminociclo del que forma parte -(C)l-, -(C)m- y -NR1- y que está unido por un carbono al grupo -O-(C)n-, se elige entre los grupos siguientes:



R2 representa un grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₅₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, un heteroarilo bicíclico tal como un benzotriazolilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; estando el fenilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxi C₁₋₃.

Otro objeto de la presente invención se refiere a los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Compuesto 1 : 7-{2-[1-metilpiperidin-2-il]etoxi}-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 2 : 2-isobutil-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 3 : 2-(3-metilbutil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 4 : 7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-2-(3-metilbutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Compuesto 5 : (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 6 : (2-ciclohexilmetil)-7-[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 7 : (2-ciclohexilmetil)-7-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 8 : (2-ciclohexilmetil)-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 9 : (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 10 : 2-bencil-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 11 : 2-bencil-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 12 : 7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-2-(2-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

Compuesto 13 : (2-ciclohexilmetil)-8-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

Compuesto 14 : (2-ciclohexilmetil)-8-[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

Compuesto 15 : (2-ciclohexilmetil)-8-[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

Compuesto 16 : 2-(ciclohexilmetil)-8-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina ;

Compuesto 17 : (2-ciclohexilmetil)-8-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

Compuesto 20 : 2-butil-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

Compuesto 21 : 2-butil-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

Compuesto 22 : 7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

Compuesto 23 : 7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

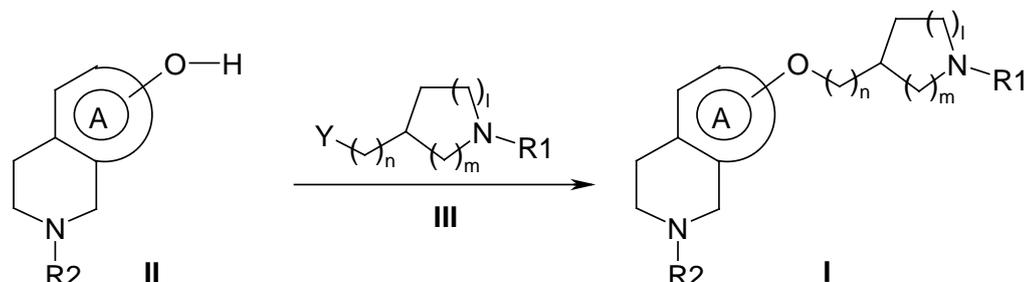
Por otra parte, en el marco de la presente invención, se entiende por grupo protector Pg, un grupo que permite por una parte proteger una función reactiva tal como un hidroxilo, o una amina durante una síntesis y por otra parte regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de

protección y de desprotección se dan en «Protective Groups in Organic Synthesis 3a Ed.», Greene y Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York 1999).

La presente invención tiene por segundo objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I según la invención.

- 5 Así, los compuestos de fórmula I pueden prepararse según el procedimiento representado en el esquema 1.

Esquema 1

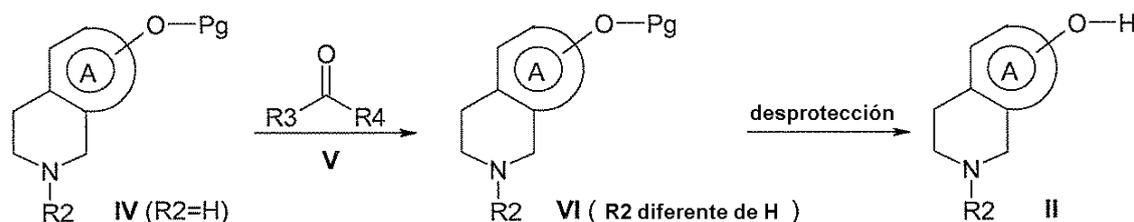


Según el procedimiento del esquema 1, los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, l, m, n y el ciclo A son tal como se definen en la fórmula I, se preparan por sustitución nucleófila, haciendo reaccionar un fenol de fórmula II, en la que R2 y le ciclo A son tal como se definen en la fórmula I, con una amina de fórmula III, en la que R1, l, m y n son como se definen en la fórmula I e Y representa un átomo de halógeno, tal como por ejemplo cloro, yodo o bromo, o representa un «pseudo-halógeno» tal como un mesilato, triflato, tosilato, brosilato o nosilato. La reacción puede realizarse en un disolvente prótico o aprótico, tal como agua, metanol, acetona, butanona, acetato de etilo, tolueno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes a una temperatura comprendida entre 0 y 110°C, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, trietilamina o diisopropiltilamina, para dar el compuesto de fórmula I. En el caso de mezclas de disolventes no miscibles se puede utilizar un catalizador de transferencia de fase, tal como sal de amonio o de fosfonio, preferentemente bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de tetraetilamonio, en una mezcla de tolueno y de agua, a una temperatura comprendida entre 20 y 110°C. Si es necesario, los compuestos de fórmula II y III pueden protegerse previamente antes de la reacción según los métodos conocidos por el experto en la materia. A continuación, se desprotege opcionalmente el compuesto de fórmula I según las condiciones conocidas por el experto en la materia.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por una reacción de tipo Mitsunobu. Según esta alternativa, se hace reaccionar un fenol de fórmula II, en la que R2 y el ciclo A son tal como se definen en la fórmula I, con una amina de fórmula III, en la que R1, l, m y n se definen como en la fórmula I, pero Y representa un grupo hidroxilo, obtenido según los métodos conocidos por el experto en la materia. La reacción puede realizarse de forma clásica en presencia de reactivos de Mitsunobu tal como un azoderivado, por ejemplo, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, diterbutilazodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y una fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina o tributilfosfina. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano o dioxano o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, para dar el compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula I, si los reactivos han debido ser protegidos previamente, antes de la reacción, se desprotegen según las condiciones conocidas por el experto en la materia.

Los compuestos de partida protegidos (fórmula VI) o sin proteger (fórmula II), pueden prepararse según el esquema 2 o pueden sintetizarse por métodos clásicos conocidos por el experto en la materia, tal como el Journal of Medicinal Chemistry 40, 3997-4005 (1997) o Tetrahedron Assymetry 12, 2427-2434 (2001).

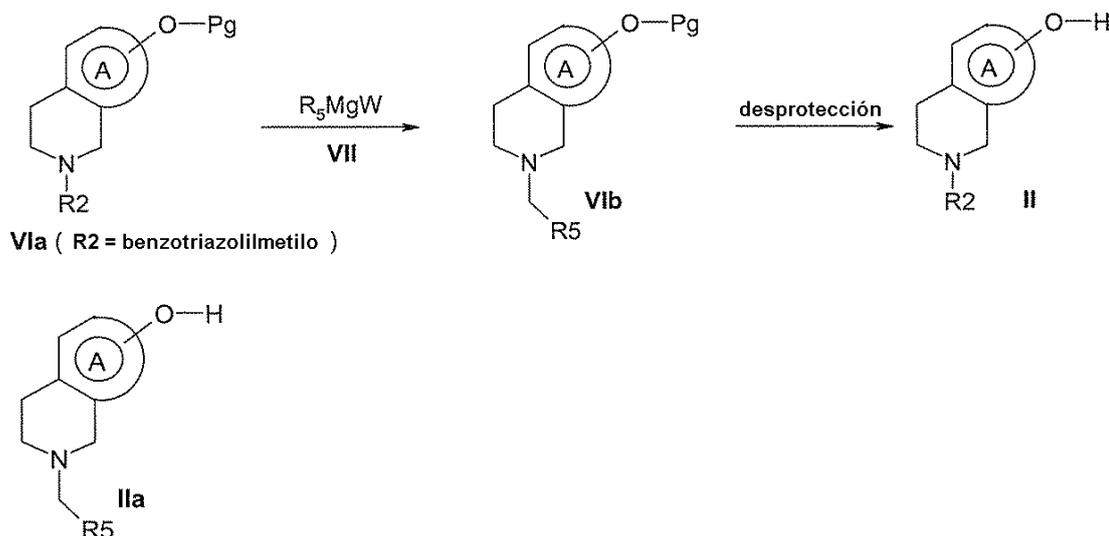
Esquema 2



Según el procedimiento del esquema 2, los compuestos de fórmula II, en la que R2 es tal como se define en la fórmula I, pero diferente de un átomo de hidrógeno, se preparan por amino-reducción, haciendo reaccionar una amina secundaria de fórmula IV, en la que R2 representa H, con un aldehído o una cetona de fórmula V, donde R3 y R4, después de reacción forman juntos R2 tal como se define en la fórmula I y diferente de hidrógeno. Los compuestos de fórmula IV, donde R2 representa un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse según métodos clásicos conocidos por el experto en la materia, tal como el Journal of Medicinal Chemistry 40, 3997-4005 (1997). Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse a continuación a partir de los compuestos de fórmula VI, que se desprotegen según las condiciones conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI, cuando Pg es un grupo metilo, pueden desprotegerse en presencia de un ácido tal como ácido bromhídrico en un disolvente prótico, tal como agua o ácido acético o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, en presencia, o no, de un catalizador de transferencia de fase, tal como una sal de amonio o de fosfonio, para dar el fenol de fórmula II. En los ejemplos se dan ilustraciones del procedimiento.

Alternativamente, según el procedimiento del esquema 3, los compuestos de fórmula II en la que R2 es tal como se define en la fórmula I, pero diferente de un átomo de hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto protegido de fórmula VI, en la que R2 representa un grupo benzotriazolilmetilo, obtenido, por ejemplo, según el procedimiento descrito en Tetrahedron Assymetry 12, 2427-2434 (2001), con un agente de alquilación tal como un reactivo de Grignard apropiado.

Esquema 3



Según esta alternativa, los compuestos de fórmula II, en la que R2 es tal como se define en la fórmula I, se preparan por sustitución nucleófila, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIa, en la que R2 representa un grupo benzotriazolilmetilo, con un reactivo de Grignard de fórmula VII, donde W representa un átomo de halógeno, tal como por ejemplo cloro, iodo o bromo y R5 representa un grupo alquilo C₁₋₅, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo o furilo o un grupo arilo, tal como un fenilo o un naftilo; después de la reacción, se forma el compuesto de fórmula II donde R2 es tal como se define en la fórmula I y diferente de hidrógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre -70 y 100°C, para dar el compuesto de fórmula VI. Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse a continuación a partir de los compuestos de fórmula VI, que se desprotegen según las condiciones conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI, cuando Pg es un grupo metilo, pueden desprotegerse en presencia de un ácido tal como ácido bromhídrico en un disolvente prótico, tal como agua o ácido acético o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, en presencia, o no, de un catalizador de transferencia de fase, tal como una sal de amonio o de fosfonio, para dar el fenol de fórmula II. En los ejemplos se dan ilustraciones del procedimiento.

Los compuestos de partida II y las aminas de fórmula III están disponibles directamente en el mercado o pueden sintetizarse por métodos descritos anteriormente, por métodos clásicos conocidos por el experto en la materia o son conocidos en la bibliografía.

Según otro de estos aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal de adición de este último con un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula I.

Estos compuestos de la presente invención encuentran su utilidad en terapéutica, especialmente en el tratamiento de trastornos mejorados por modulación del receptor H₃ de la histamina, y en el tratamiento de patologías en las que un antagonista del receptor de la histamina del tipo H₃ aporta un beneficio terapéutico. Tales patologías son especialmente la obesidad y la diabetes.

- 5 Estos compuestos con propiedades como antagonista y agonista inverso del receptor H₃ de la histamina en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central.

De igual forma, estos compuestos pueden emplearse en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos de la vigilancia y del sueño, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson, trastornos de atención en niños hiperactivos, trastornos de la memoria y del aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión y ansiedad. Los estados de depresión y de ansiedad comprenden, por ejemplo, ansiedades del tipo anticipatoria (antes de la intervención quirúrgica, antes de tratamiento dental, etc), la ansiedad causada por la dependencia o el síndrome de abstinencia del alcohol, de la droga, la manía, trastornos afectivos estacionales, migrañas y náuseas. Pueden utilizarse también en el tratamiento de disfunciones sexuales, vértigos y en el mal del viajero.

- 15 La utilización de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías anteriormente mencionadas forma parte integrante de la invención.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula I anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse a los animales y a los seres humanos en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica se pueden utilizar los compuestos de acuerdo con la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Con el fin de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,1 µg y 50 mg por kg de peso corporal al día. Cada dosis unitaria puede contener de 0,1 a 1000 mg, con preferencia de 1 a 500 mg, de principio activo en combinación con un excipiente farmacéutico. Esta dosis unitaria se puede administrar 1 a 5 veces al día, de manera que se administre una dosis diaria de 0,5 a 5000 mg, con preferencia de 1 a 2500 mg.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; Tales dosis pertenecen igualmente a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

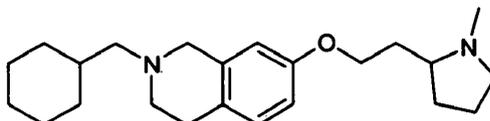
Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención :

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Los ejemplos siguientes ilustran los procedimientos y técnicas apropiados para la preparación de esta invención sin, sin embargo, limitar la extensión de su alcance.

Ejemplo 1- Oxalato (2:1) de (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



1.1- 2-(ciclohexilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

10 A una disolución de 10,41 g (0,035 mol) de 2-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 150 ml de tetrahidrofurano, enfiada a - 40°C, se añaden 35 ml (0,070 mol) de una disolución 2N de cloruro de ciclohexilmagnesio en tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación durante dos horas a 40°C y a continuación se deja reposar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añade una disolución acuosa de una disolución 2N de hidróxido de sodio (50 ml). La fase acuosa se extrae 3 veces con 20ml de éter dietílico y las fases orgánicas se secan y se evaporan a sequedad a vacío. Se obtienen 8,20 g de aceite utilizado sin purificación adicional.

15 Rto: 90 %

PF= aceite

1.2- Hidrobromuro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol

20 Una disolución de 8,20 g (0,032 mol) de 2-(ciclohexilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 80ml de bromuro de hidrógeno acuoso (48%) se calienta durante seis horas a 120°C. La mezcla se enfría, se concentra a sequedad y el residuo se trata con 60 ml de una mezcla de etanol / éter etílico . El sólido que se forma se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 9,70 g del producto deseado como un sólido blanco puro.

Rto: 94 %

PF = 210-214°C

1.3- Oxalato (2:1) de (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

25 A una mezcla de 5,00 g (0,020 mol) del compuesto obtenido anteriormente en 1.2, 11,2 g (0,0061 mol) de 2-(2-cloroetil)-1-metilpirrolina y 0,41 g (0,002 mol) de cloruro de trietilamonio en 125 ml de tolueno, se añade una mezcla de 9,7 g (0,244 mol) de hidróxido de sodio en 125 ml de agua. Se calienta la reacción a reflujo durante ocho horas. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae 2 veces con 20ml de tolueno. Las fases orgánicas se secan y a continuación se evaporan a sequedad. Se obtienen 7g (97%) de un aceite bruto que se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (98:2) empleada como eluyente. El producto deseado (0,70 g; 10%) se obtiene en forma de un aceite con el mayor Rf.

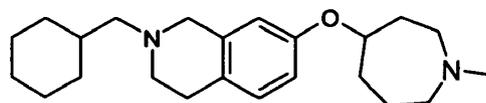
30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 7,1(1H, d), 6,7(1H, d), 6,5(1H, s), 4,0(2H, m), 3,5 (2H, s), 3,0 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,6 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,2 (2H,d), 2,1(2H,m) 2,0(1H,m), 1,7 (11H, m), 1,1(3H, m), 0,9 (2H, m).

35 El aceite anterior (0,65g ; 0,002 mol) se disuelve en 10 ml de etanol, a continuación se añaden 0,36 g (0,004 mol) de ácido oxálico, disueltos en 10 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 0,46 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto: 47 %

PF = 78-98°C

Ejemplo 2- Oxalato (2:1) de (2-ciclohexilmetil)-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



40 Según el procedimiento descrito anteriormente en 1.3, se obtiene un aceite con el Rf menor obtenido (1,30 g ; 0,002 mol) que corresponde a la estructura de (2-ciclohexilmetil)-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

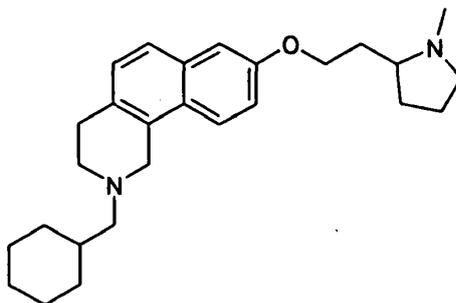
¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 7,1(1H, d), 6,7(1H, d), 6,5(1H, s), 4,5(1H, m), 3,5 (2H, s), 2,7 (2H, m), 2,6-2,4 (5H, m), 2,3 (3H, s), 2,2 (2H,d), 2,0 (2H,m), 1,7 (11H, m), 1,1(3H, m), 0,9 (2H, m).

El aceite se disuelve en 12 ml de etanol, a continuación se añaden 0,24 g (0,003 mol) de ácido oxálico, disueltos en 12 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 0,46 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto: 86 %

PF = 110-112°C

Exemplo 3- Oxalato (2:1) de (2-ciclohexilmetil)-8-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina



3.1- 2-(ciclohexilmetil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisobenzo[h]quinolina

A una disolución de 3 g (0,014 mol) de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisobenzo[h]quinolina y 1,6g (0,014mol) de ciclohexano-carboxaldehído en 70 ml de metanol, se añaden 0,32 g (0,0003 mol) de paladio sobre carbono al 10%. La disolución se hidrogena durante 24 horas en un hidrogenador de Paar a una presión de 45 Psi. El catalizador se elimina por filtración y la disolución filtrada se evapora a sequedad. Se obtienen 4 g del producto deseado como un aceite.

Rto: 93 %

PF: aceite

3.2- Hidrobromuro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolin-7-ol

Una disolución de 2 g (0,006 mol) de 2-(ciclohexilmetil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisobenzo[h]quinolina en 30 ml de bromuro de hidrógeno acuoso (48%) se calienta durante seis horas a 120°C. La mezcla se enfría, se concentra a sequedad y el residuo se trata con 20 ml de una mezcla de etanol / éter etílico . El sólido que se forma se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 2,3 g del producto deseado como un sólido blanco puro.

Rto: 96 %

PF = 270-276°C

3.3- Oxalato (2:1) de (2-ciclohexilmetil)-8-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina

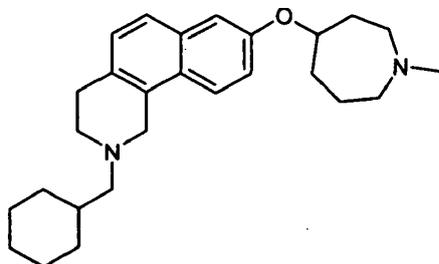
A una mezcla de 2,00 g (0,005 mol) del compuesto obtenido anteriormente en 3.2, 2,4 g (0,014 mol) de 2-(2-cloroetil)-1-metilpirrolina y 0,11 g (0,0006 mol) de cloruro de trietilamonio en 75 ml de tolueno, se añade una mezcla de 2,5 g (0,064 mol) de hidróxido de sodio en 75 ml de agua. Se calienta la reacción a reflujo durante ocho horas. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae 2 veces con 20ml de tolueno. Las fases orgánicas se secan y a continuación se evaporan a sequedad. Se obtienen 3g (>100%) de un aceite bruto que se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (98:2) empleada como eluyente. El producto deseado (0,70 g; 10%) se obtiene en forma de un aceite con el mayor Rf.

¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm):, 7,7 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,1-7,0 (3H,m) , 4,2(2H, m), 4,0 (2H, s), 3,0(1H, m), 2,9 (2H, m), 2,7(2H,m) , 2,4 (2H, d), 2,3 (3H,s), 2,2-2,0 (3H,m), 1,7 (11H, m), 1,1(3H, m), 0,9 (2H, m).

El aceite anterior (0,5g ; 0,001 mol) se disuelve en 10 ml de etanol, a continuación se añaden 0,24 g (0,003 mol) de ácido oxálico, disueltos en 10 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con éter etílico frío para obtener 0,50 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto: 70 %

PF = 127-135°C

Ejemplo 4 - Oxalato (2:1) de 2-(ciclohexilmetil)-8-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina

5 Según el procedimiento descrito anteriormente en 3.3, se obtiene un aceite con el Rf menor obtenido (0,67 g ; 0,002 mol) que corresponde a la estructura de (2-ciclohexilmetil)-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

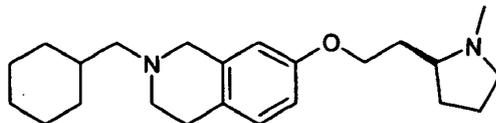
¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 7,8 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,2-7,0 (3H,m), 4,7 (1H, m), 4,0 (2H, s), 3,0(2H, m), 2,9 (2H, m), 2,7(2H,m) , 2,4 (2H, d), 2,3 (3H,s), 2,3-1,7 (14H,m), 1,1(3H, m), 0,9 (2H, m).

10 El aceite se disuelve en 10 ml de etanol, a continuación se añaden 0,37 g (0,004 mol) de ácido oxálico, disueltos en 10 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con éter etílico frío para obtener 0,25 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto: 31 %

PF = 77-101°C

15 **Ejemplo 5 - Hidrocloruro (2 :1) de (2-ciclohexilmetil)-7-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



20 A una mezcla de 7,3 g (0,030 mol) de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol obtenido anteriormente en 1.2, 3,5 g (0,027 mol) de (S)-2-(2-hidroxietil)-1-metilpirrolina y 9,2 g (0,036mol) de trifenilfosfina en 150 ml de tetrahidrofurano, enfriada a -5°C, se añaden 6,6 g (0,032 mol) de diisopropilazodicarboxilato. La agitación se mantiene durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se evapora a sequedad y se obtiene un aceite bruto que se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleada como eluyente. El producto deseado (1,4 g; 15%) se obtiene en forma de un aceite.

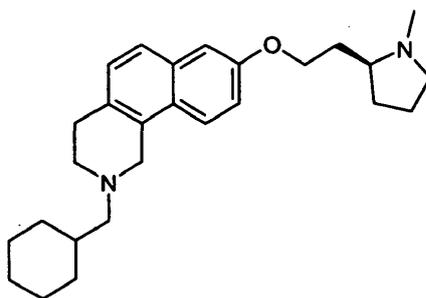
¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm): 7,1(1H, d), 6,7(1H, d), 6,5(1H, s), 4,0(2H, m), 3,5 (2H, s), 3,0 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,6 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,2 (2H,d), 2,1(2H,m) 2,0(1H,m), 1,7 (11H, m), 1,1(3H, m), 0,9 (2H, m).

25 El aceite se disuelve en 25 ml de isopropanol, a continuación en isopropanol saturado de HCl. El precipitado se filtra y se lava con 1 ml de isopropanol frío. Se obtiene 1 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto: 59 %

PF = 238-241°C

30 **Ejemplo 6- Hidrocloruro (2:1) de (2-ciclohexilmetil)-8-[(2S)-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina**



5 A una mezcla de 2,2 g (0,007 mol) de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolin-7-ol, compuesto obtenido anteriormente en 3,2, 0,95 g (0,007 mol) de (S)-2-(2-hidroxiethyl)1-metilpirrolina y 2,14 g (0,008mol) de trifenilfosfina en 150 ml de tetrahidrofurano, enfriada a -5°C, se añaden 1,88g (0,008 mol) de diisopropilazodicarboxilato. La agitación se mantiene durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se evapora a sequedad y se obtiene un aceite bruto que se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleada como eluyente. El producto deseado (1,1 g; 36%) se obtiene en forma de un aceite.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):, 7,7 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,1-7,0 (3H,m) , 4,2(2H, m), 4,0 (2H, s), 3,0(1H, m), 2,9 (2H, m), 2,7(2H,m) , 2,4 (2H, d), 2,3 (3H,s), 2,2-2,0 (3H,m), 1,7 (11H, m), 1,1(3H, m), 0,9 (2H, m).

El aceite se disuelve en 15 ml de isopropanol, a continuación en isopropanol saturado de HCl. El precipitado se filtra y se lava con 1 ml de isopropanol frío. Se obtienen 0,8 g del producto deseado como un sólido blanco.

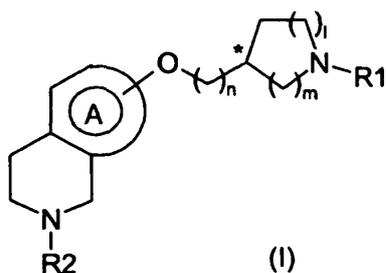
Rto: 62 %

PF = 260°C

15 La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. Los microanálisis elementales y los espectros de RMN, IR o masas confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

20 En la tabla, para los compuestos de fórmula I « P.F. » corresponde al punto de fusión, y <Config> indica la configuración estereoquímica, a saber (R), (S), o una mezcla racémica (R,S), del átomo de carbono señalado con el asterisco (*).

Tabla



ES 2 376 894 T3

N°	R2	R1	A	n	m	l	Config.	P.F. (°C)	sal
1.		CH ₃		2	0	3	(R,S)	186-190	Hydrocloruro
2.		CH ₃		2	0	2	(R,S)	77-80	Tartrato
3.		CH ₃		2	0	2	(R,S)	61-65	Tartrato
4.		CH ₃		0	2	2	(R,S)	60-70	Tartrato
5.		CH ₃		2	0	2	(R,S)	78-98	Oxalato
6.		CH ₃		2	0	2	(R)	190-200	Hydrocloruro
7.		CH ₃		2	0	2	(S)	195-199	Oxalato
8.		CH ₃		0	2	2	(R,S)	110-112	Oxalato
9.		CH ₃		2	0	3	(R,S)	101-111	Oxalato
10		CH ₃		2	0	2	(R,S)	143-150	Oxalato
11		CH ₃		0	2	2	(R,S)	108-116	Oxalato
12		CH ₃		0	2	2	(R,S)	98-110	Oxalato

N°	R2	R1	A	n	m	l	Config.	P.F. (°C)	sal
13		CH ₃		2	0	2	(R,S)	127-135	Oxalato
14		CH ₃		2	0	2	(R)	274-277	Hidrocloruro
15		CH ₃		2	0	2	(S)	271-274	Oxalato
16		CH ₃		0	2	2	(R,S)	77-82	Oxalato
17		CH ₃		2	0	3	(R,S)	124-127	Oxalato
18		CH ₃		2	0	2	(S)	238-241	Hidrocloruro
19		CH ₃		2	0	2	(S)	260	Hidrocloruro
2C		CH ₃		0	2	2	(R,S)	96-107	Tartrato
21		CH ₃		2	0	2	(R,S)	95-105	Tartrato
22		CH ₃		0	2	2	(R,S)	76-97	Tartrato
23		CH ₃		2	0	2	(R,S)	66-91	Tartrato

Los compuestos de la invención de fórmula I han sido objeto de ensayos farmacológicos que han mostrado su interés como sustancias activas en terapéutica.

Más particularmente, los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de la histamina del tipo H₃. Los receptores del tipo H₃ son conocidos por el experto en la materia y su interés en terapéutica se ha descrito en la bibliografía («Histamine H3 receptor antagonists» Exp. Opinion Ther. Patents (2000) 10 (7) :1045-1055).

5 Así, los compuestos de la invención de fórmula I se han sometido a un ensayo de afinidad *in vitro* sobre el receptor nativo de la histamina del tipo H₃ en una preparación de membrana de cerebro de rata adulta por la unión específica de [³H]-N--metilhistamina a este receptor según los métodos descritos por Korte, A. et al. en Biochem. Biophys. Res. Commun. 168, 979-986(1990) y por West, R.E. Jr. et al. en Mol. Pharmacol. 38, 610-613(1990).

10 Los K_i de los compuestos de la invención frente a los receptores H₃ se sitúan entre 0,1 nM y 5,0 μM y más particularmente la (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (compuesto 5 de la tabla) presenta una K_i de 0,1 nM.

Los compuestos de la invención de fórmula I se han sometido a un ensayo de formación de cAMP, sobre el receptor humano de la histamina del tipo H₃ transfectada en células CHO, por inhibición del agonismo provocado por la unión específica de R-α-metilhistamina a este receptor, según los métodos descritos por Lovenberg, T.W. et al. en J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 771-778(2000).

15 Los CI₅₀ de los compuestos de la invención frente a los receptores H₃ se sitúan entre 0,1 nM y 5,0 μM.

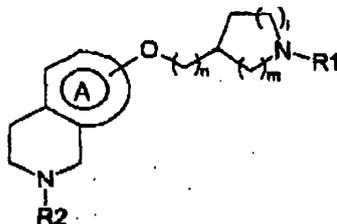
Como ejemplo, el compuesto 5, incluido en la tabla, presenta una CI₅₀<10 nM, haciendo uso de un kit EIA (Amersham) para medir la formación de cAMP, sobre el receptor humano de la histamina del tipo H₃ transfectada en células CHO, por la inhibición del agonismo provocado por la unión específica de R- α-metilhistamina a este receptor.

20 Los compuestos según la invención tienen una actividad selectiva del receptor de la histamina del tipo H₃. Efectivamente, los compuestos presentan un K_i superior a 7,0 μM en el ensayo de afinidad *in vitro* sobre el receptor nativo de la histamina del tipo H₁ en una preparación de membrana de cerebro de rata adulta por la unión específica de [³H]-pirilamina a este receptor, según el método descrito por Liu Y.Q. et al. en, J.Pharmacol. Exp. Ther. 268, 959 (1994).

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en la que:



5

representa un carbociclo insaturado con dobles enlaces, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos independientemente entre sí, entre un átomo de halógeno, un hidroxilo, un grupo nitro, ciano, perhalógenoalquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₅ o un fenilo ;

l puede tomar un valor de 0 a 4 ;

10 m puede tomar un valor de 0 a 3 ;

n puede tomar un valor de 0 a 6 ;

-(C)l-, -(C)m- y -(C)n- representan, independientemente entre sí,

15 un grupo alquilideno -C_{x-2}, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, perhalógenoalquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃ o un fenilo ; y además cuando l, m y/o n toman el valor 0, -(C)₀ representa un enlace ;

R1 representa

• un átomo de hidrógeno,

• un grupo alquilo C₁₋₃,

• un alquilcarbonilo C₁₋₆,

20 • un alcoxicarbonilo C₁₋₆,

pueden estar cada uno sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, nitro, ciano, amino, un arilo;

• un grupo alquil C₁₋₃-arilo,

• un heteroarilo monocíclico,

25 • un arilo; ,

estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxi C₁₋₃ ;

R2 representa

30 • un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, estando cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, un heteroarilo monocíclico, un heteroarilo bicíclico, un grupo arilo, él mismo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxi C₁₋₃,

35

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que:



5 representa un carbociclo insaturado, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre, independientemente entre sí, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, perhalógenoalquilo C₁₋₂ o alquilo C₁₋₃;

I puede tomar un valor de 1, 2 ó 3 ;

m puede tomar un valor de 0, 1 ó 2 ;

n puede tomar un valor de 0, 1 2 ó 3 ;

10 -(C)l- y -(C)m- forman juntos, con el grupo -NR1-, un aminociclo, unido por un carbono al grupo -O-(C)n- y cuando m toma el valor 0, -(C)₀- representa un enlace ;

-(C)n- representa un grupo alquilideno -C₀₋₃, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, perhalógenoalquilo C₁₋₂; y cuando n toma el valor 0, -(C)₀- representa un enlace ;

R1 representa

15 • un átomo de hidrógeno,

• un grupo alquilo C₁₋₃,

• un alquilcarbonilo C₁₋₆,

• un alcoxicarbonilo-C₁₋₆;

• alquil C₁₋₃ arilo,

20 • un heteroarilo,

• un grupo arilo;

estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃.

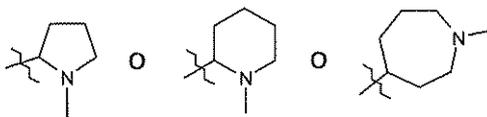
25 o alquilideniloxi-C₁₋₃,

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 2 en la que (C)l- y -(C)m- forman juntos, con el grupo -NR1-, un aminociclo, unido por un carbono al grupo -O-(C)n- elegido entre azetidina, pirrolidina, piperidina o azepina,

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

30 4. Compuesto de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el aminociclo del que forma parte -(C)l-, -(C)m- y -NR1- y que está unido por un carbono al grupo -O-(C)n-, se elige entre los siguientes grupos:



y en la que

R2 representa

35 un grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₅₋₆, estando cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un heteroarilo monocíclico, un heteroarilo bicíclico, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; estando el fenilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₂₋₆, alquilo C₁₋₃, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxi C₁₋₃.

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

5. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el carbociclo insaturado con dobles enlaces se elige entre un fenilo o un naftilo,

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

5 6. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R1 es un grupo elegido entre un benciloxicarbonilo, un alquil-C₁₋₃-arilo elegido entre bencilo o fenetilo, o un heteroarilo monocíclico elegido entre un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo elegido entre un fenilo o un naftilo,

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

10 7. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R2 representa un grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₅₋₆, estando cada uno opcionalmente sustituido con un heteroarilo monocíclico elegido entre tienilo, furilo o pirrolilo, o un benzotriazolilo o un grupo arilo elegido entre un fenilo o un naftilo,

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7 cuyos nombre se indican a continuación:

1.7-{2-[1-metilpiperidin-2-il]etoxi}-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

15 2. 2-isobutil-1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

3. 2-(3-metilbutil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4. 7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-2-(3-metilbutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

5. (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

6. (2-ciclohexilmetil)-7-{2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

20 7. (2-ciclohexilmetil)-7-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

8. (2-ciclohexilmetil)-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

9. (2-ciclohexilmetil)-7-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

10. 2-bencil-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

11. 2-bencil-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

25 12. 7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-2-(2-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

13. (2-ciclohexilmetil)-8-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

14. (2-ciclohexilmetil)-8-{2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi}-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

15. (2-ciclohexilmetil)-8-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi}-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

16. 2-(ciclohexilmetil)-8-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina ;

30 17. (2-ciclohexilmetil)-8-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[h]isoquinolina;

20. 2-butil-7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

21. 2-butil-7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

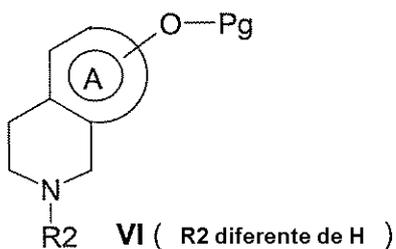
22. 7-[(1-metilazepan-4-il)oxi]-2 propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

23. 7-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

35 y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

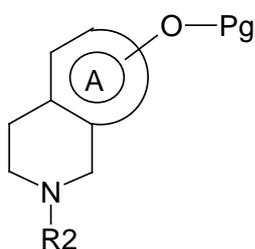
9. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal, solvato o hidrato, y al menos un excipiente farmacéutico.

10. Utilización de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal, solvato o hidrato, para la preparación de un medicamento destinado a tratar la obesidad y/o la diabetes.



opcionalmente seguido de una desprotección.

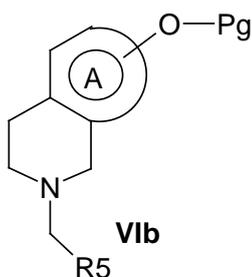
- 5 **15.** Procedimiento de preparación según la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula II se prepara por sustitución nucleófila, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIa, en la que R2 representa un grupo benzotriazolilmetilo,



VIa (R2 = benzotriazolilmetilo)

- 10 con un reactivo de Grignard de fórmula VII R5MgW, donde W representa un átomo de halógeno elegido entre cloro, yodo y bromo, y R5 representa un grupo alquilo C₁₋₅, perhalógenoalquilo C₁₋₂, halógenoalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, un heteroarilo

monocíclico o un grupo arilo; después de reacción, se forma el compuesto de fórmula VIb donde R2 es igual a CH₂R₅



opcionalmente seguido de una desprotección.