

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 140**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/02** (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)  
**C07D 217/04** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)  
**C07D 217/06** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2005 E 05772938 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1753725**

54 Título: **Derivados de tetrahidroisoquinolilsulfonamidas, su preparación y su utilización en terapéutica**

30 Prioridad:

**25.05.2004 FR 0405607**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.06.2013**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)**  
**54, rue La Boétie**  
**75008 Paris , FR**

72 Inventor/es:

**DIAZ MARTIN, JUAN ANTONIO y**  
**JIMENEZ BARGUENO, MARIA DOLORES**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 407 140 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

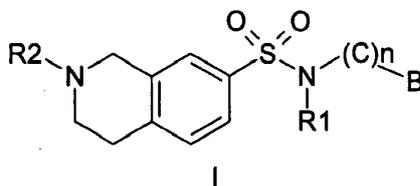
Derivados de tetrahidroisoquinolilsulfonamidas, su preparación y su utilización en terapéutica

5 La presente invención tiene por objeto derivados de sulfonamidas, sus preparaciones y sus aplicaciones en terapéutica, particularmente en el tratamiento de trastornos mejorados por modulación del receptor H<sub>3</sub> de la histamina, tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos de la vigilancia y del sueño.

La solicitud de patente WO 03/055848 describe derivados de urea antagonistas de VR1. La solicitud de patente WO 2004/019935 describe derivados 3-(sulfonamidoetil)-indoles que presentan una actividad glucocorticoide.

10 La solicitud de patente WO 02/076925 describe derivados de éteres de isoquinolilo, antagonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina.

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



en la que:

**n** puede tomar un valor de 1 a 6;

15 **-(C)<sub>n</sub>**- representa un grupo alquilideno C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

R<sub>1</sub> representa

- Un átomo de hidrógeno
- 20 • un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

**R<sub>2</sub>** representa

- un átomo de hidrógeno,
- 25 • Un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub>, perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o naftilo; estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o un grupo alquilidendioxo C<sub>1-3</sub>;

30 **B** representa

- NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,
    - R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan independientemente entre sí un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un átomo de hidrógeno; o
    - R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan juntos un grupo alquilideno C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenalideno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquilideno C<sub>1-3</sub>-O-alquilideno C<sub>1-3</sub>, o un grupo alquilideno-C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>5</sub>)-alquilideno C<sub>1-3</sub> donde R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, pudiendo estar estos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> y alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, ciano o amino; o
- 35

- un aminociclo, unido por un carbono al grupo -NR<sub>1</sub>-(C)<sub>n</sub>-, elegido entre aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina;

5 estando los grupos R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, así como el aminociclo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un bencilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, o alcoxi C<sub>1-3</sub>; y el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>, con exclusión del compuesto en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan átomos de hidrógeno, B representa un grupo dimetilamino y -(C)<sub>n</sub>- representa un grupo etilideno.

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

- 10 • C<sub>x-z</sub>, una cadena carbonada que puede tener de x a z átomos de carbono, por ejemplo C<sub>1-3</sub> indica una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> 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<sub>x-y</sub> un grupo alquilo C<sub>x-y</sub>, lineal o ramificado, divalente; designando el término alquenilideno C<sub>2-8</sub> un grupo alquilo C<sub>x-y</sub>, insaturado, lineal o ramificado, divalente;
- 15 • alcoxi C<sub>x-y</sub>, 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<sub>1-3</sub>, un amino monosustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>;
- 20 • dialquilamino C<sub>2-6</sub>, un amino di-sustituido con dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> ;
- perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> en el que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno ;
- halogenoalquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de hidrógeno.

25 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.

30 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.

35 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 forman parte igualmente de la invención.

40 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 3<sup>a</sup> Ed.», Greene y Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York 1999).

La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos elegidos entre los siguientes sub-grupos, en los que :

- 45 • n es igual a 2, 3, ó 4 ; y/o
- **R1** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-2</sub>; y/o
- **R2** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>,

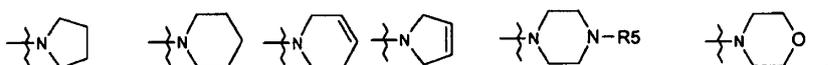
halogenoalquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; estando el fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o un grupo alquilidendioxi C<sub>1-3</sub>; y/o

5 • **B** representa

○ NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o
- cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan juntos un grupo alquilideno C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilideno C<sub>2-8</sub>, alquilideno C<sub>1-3</sub>-O-alquilideno C<sub>1-3</sub>, o alquilideno C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>5</sub>)-alquilideno C<sub>1-3</sub>, **B** representa un grupo :

10



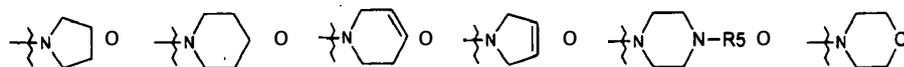
○

- un aminociclo, unido por un carbono al grupo -NR<sub>1</sub>-(C)<sub>n</sub>-, elegido entre aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina ;

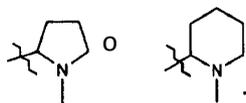
15 estando los grupos R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, así como el aminociclo opcionalmente sustituidos; y más específicamente el sub-grupo en el que a la vez n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y **B** son tal como se definen anteriormente.

Más particularmente, cuando **B** representa NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un grupo alquilideno C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilideno C<sub>2-8</sub>, alquilideno C<sub>1-3</sub>-O-alquilideno C<sub>1-3</sub> o alquilideno C<sub>1-3</sub>-N(R<sub>5</sub>)-alquilideno C<sub>1-3</sub> o cuando **B** representa un aminociclo, entonces **B** se elige entre los siguientes grupos:

20



○



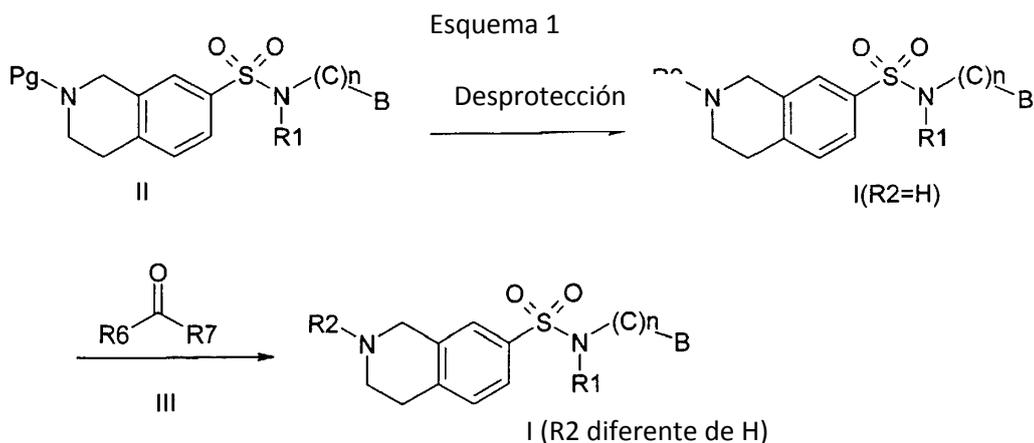
Otro objeto de la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

1. N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 25 2. (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
3. N-[3-(dietilamino)propil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
4. N-[3-(dietilamino)propil]-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
5. 2-bencil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
6. 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 30 7. 2-(ciclohexilmetil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
8. (+/-)-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
9. N-[3-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
10. N-[3-(dietilamino)propil]-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

11. N-[3-(dietilamino)propil]-2-(2-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
12. N-[3-(dietilamino)propil]-2-(3-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
13. N-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
14. 2-ciclohexil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 5 15. (+/-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
16. N-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)propil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
17. N-[3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
18. N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
19. N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 10 20. N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
21. 2-(ciclohexilmetil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
22. (+/-)-2-(ciclopropilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
23. (+/-)-2-bencil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
24. (+/-)-2-(4-isopropilbencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 15 25. (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
26. (+)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
27. (-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
28. (+)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
29. (-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 20 30. (+/-)-2-(4-bromo-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
31. (+/-)-2-(2,5-dimetoxi-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
32. (+/-)-2-(2-metil-butil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
33. (+/-)-2-(3-metoxi-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
- y
- 25 34. (+/-)-2-(3,5-dimetil-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

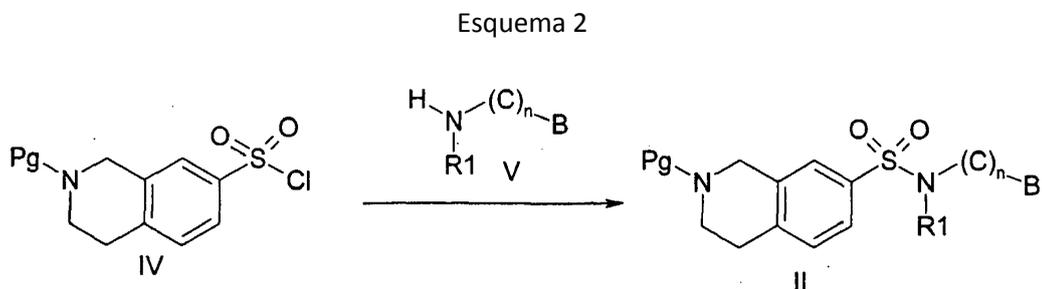
La presente invención tiene por segundo objeto procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I según la invención.

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



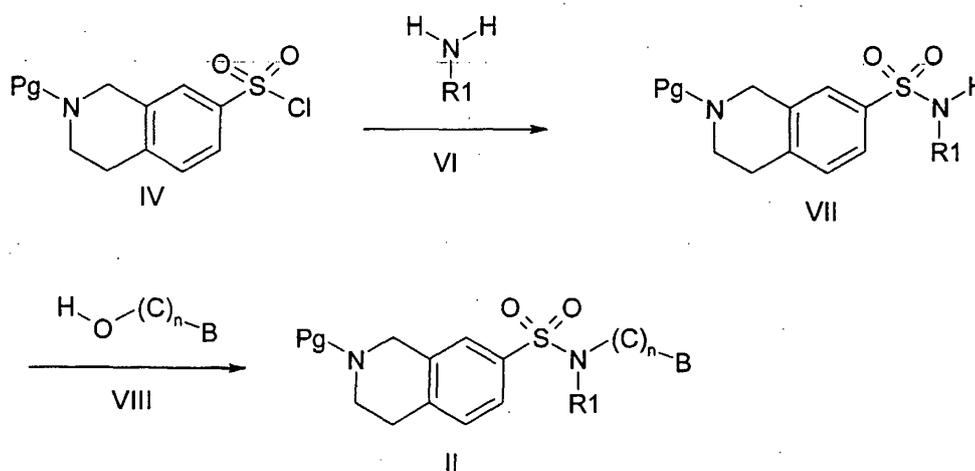
Según el procedimiento del esquema 1, los compuestos de fórmula I, en la que R2 es diferente de un átomo de hidrógeno, se preparan por amino-reducción, haciendo reaccionar una amina secundaria de fórmula I, en la que R2 representa H, con un aldehído o una cetona de fórmula III, donde R6 y R7, después de reacción forman juntos R2 tal como se define en la fórmula I. Los compuestos de fórmula I, donde R2 representa un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse por desprotección de los compuestos de fórmula II, según métodos clásicos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II, cuando Pg es un grupo trifluoroacetilo, pueden desprotegerse en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de sodio o de potasio, amoníaco o hidróxido de bario en un disolvente prótico tal como agua, metanol o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C. Alternativamente, la desprotección de los compuestos de fórmula II, cuando Pg es un grupo trifluoroacetilo, puede realizarse en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente prótico o aprótico, tal como agua, metanol o etanol, acetato de etilo o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C. En los ejemplos se proporcionan ilustraciones del procedimiento

Los compuestos de partida de fórmula II pueden prepararse según el esquema 2 o se pueden sintetizar por métodos clásicos conocidos por el experto en la materia.



Según este esquema, los compuestos de fórmula II, en la que n, R1 y B son tal como se define en la fórmula I, se pueden preparar por reacción de una amina de fórmula V, en la que R1 y B son tal como se definen en la fórmula I, con un cloruro de sulfonilo de fórmula IV, en la que Pg representa un grupo protector apropiado tal como, por ejemplo, una trifluoroacetamida, para formar un derivado de tipo sulfonamida de fórmula II según los métodos clásicos conocidos del experto en la materia, por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente prótico o aprótico, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato de potasio, de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina. Alternativamente, los compuestos de fórmula II se pueden preparar por una reacción de tipo Mitsunobu, según el esquema 3.

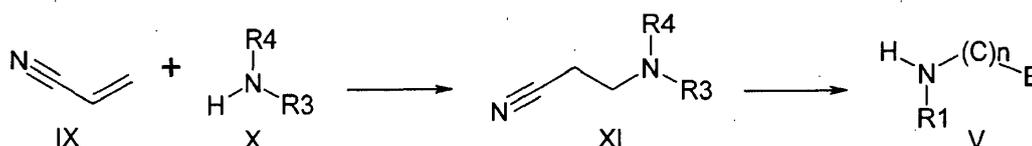
Esquema 3



Según esta alternativa, se hace reaccionar una sulfonamida de fórmula VII, en la que R1 es tal como se define en la fórmula I, con un amino-alcohol de fórmula VIII, en la que n y B se definen como anteriormente. La reacción puede realizarse de forma clásica en presencia de reactivos de Mitsunobu tal como un azoderivado, por ejemplo, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, dterbutilazodicarboxilato, 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 II. La sulfonamida de fórmula VII en la que R1 es tal como se define en la fórmula I, se puede preparar por reacción de una amina de fórmula VI, en la que R1 es tal como se define en la fórmula I con un cloruro de sulfonilo de fórmula IV, en la que Pg representa un grupo protector apropiado tal como, por ejemplo, una trifluoroacetamida, según métodos clásicos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente prótico o aprótico, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina. Los compuestos de partida IV y las aminas de fórmula V y VIII están disponibles directamente en el mercado, se pueden sintetizar por métodos clásicos conocidos por el experto en la materia o son conocidos en la bibliografía.

Por ejemplo, las diaminas de fórmula V, en la que n es igual a 3, se pueden preparar según el esquema 4.

Esquema 4

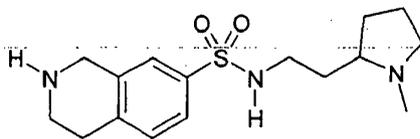


Según este procedimiento, los compuestos de fórmula V, en la que n es igual a 3, R1 representa un átomo de hidrógeno y B representa un grupo amino, se pueden preparar por reacción de adición de una amina de fórmula X, en la que R3 y R4 se definen como anteriormente, con el acrilonitrilo de fórmula IX, para formar un derivado de tipo aminonitrilo de fórmula XI, según métodos clásicos conocidos del experto en la materia, seguido de una reducción del nitrilo. La reducción se puede realizar según métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo en presencia de hidruro de diisobutilaluminio a temperatura comprendida entre -70°C y 40°C en un disolvente aprótico tal como diclorometano, tolueno o una mezcla de estos disolventes; la reducción se puede realizar también en presencia de un reductor tal como hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino, paladio o Níquel-Raney, en un disolvente tal como metanol o acetato de etilo para dar el compuesto de fórmula V, en la que n es igual a 3, R1 representa un átomo de hidrógeno y B representa un grupo amino. Los compuestos de fórmula V, en la que R1 representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, se pueden preparar por alquilación del compuesto de fórmula V anteriormente obtenido según los métodos clásicos conocidos por el experto en la materia.

La presente invención tiene igualmente como objeto los compuestos de fórmula II, cuando Pg representa un grupo protector o un átomo de hidrógeno y -(C)<sub>n</sub>- y R' son tal como se definen anteriormente, como intermedios para la preparación del compuesto de fórmula I. Están excluidos los compuestos de fórmula II en los que R' representa un átomo de hidrógeno, B representa un grupo dimetilamino y -(C)<sub>n</sub>- representa un grupo etilideno.

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

**Ejemplo 1- Hidrocloruro de N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**



5

**1.1- Hidrocloruro de (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

Se agita una disolución de 5,00 g (0,015 mol) de cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonilo y 2,00 g (0,015 mol) de (+/-)-2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina, en 50 ml de diclorometano durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentra a sequedad. El sólido formado se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (97:3) empleado como eluyente para dar 4,30 g del producto deseado en forma de un sólido blanco

10

Rto.: 62 %

PF= amorfo

**1.2- Hidrocloruro de (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

Una disolución de 4,30 g (0,0094 mol) del hidrocloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamido-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo] en 50 ml de metanol saturado de cloruro de hidrógeno se calienta durante doce horas a 60°C. La mezcla se enfría y el sólido que se forma se filtra, se lava con metanol y se seca. Se obtienen 2,00 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto.: (65%)

PF = 209-212°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 7,9 (1 H, t), 7,7 (2H, d), 7,5 (1 H, d), 4,3 (2H, s), 3,6 (5H, m), 3,1 (3H, m), 2,9 (2H, m), 2,7 (3H, m), 2,1 (1 H, m), 1,9 (3H, m), 1,6 (2H, m), 2,7 (3H, s); 2,9 (2H, t).

20

**1.3- hidrocloruro de (+) o (-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

El compuesto obtenido anteriormente en 1.2 se separa por cromatografía preparativa sobre fase quiral, para dar sus enantiómeros. En efecto, la separación de 15,00 g de hidrocloruro de (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida se realiza con un sistema HPLC preparativa PROCHROM LC50, con una fase estacionaria CHIRALPACK AD y una fase móvil formada por isohexano/etanol/metanol (80%:10%:10%) +0,2% de dietilamina, para dar 5,39 g del producto dextrógiro, en forma de polvo blanco, con una pureza enantiomérica sobre fase quiral de 99,67% y 4,89 g del producto levógiro, en forma de polvo blanco, con una pureza enantiomérica sobre fase quiral de 99,48%. Los dos productos se transforman en su correspondiente hidrocloreuro por tratamiento con isopropanol saturado de cloruro de hidrógeno

30

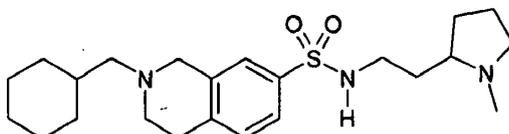
Enantiómero dextrógiro: P.F.= 114-117°C ;

$[\alpha]_D^{20} = +16$  (c=0,5, metanol)

Enantiómero levógiro: P.F= 115-117°C ;

35

$[\alpha]_D^{20} = -16$  (c=0,5, metanol)

**Ejemplo 2- Oxalato (2:1) de (+/-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida]**

5 A una disolución de 2,02 g (0,0063 mol) de (+/-)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamido-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo] y 0,70 g (0,0063 mol) de ciclohexanocarboxaldehído en 100 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 3,1 bar. El catalizador se elimina por filtración y la disolución filtrada se evapora a sequedad. El aceite

10 bruto obtenido (2,90 g) se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleado como eluyente. El producto deseado (1,62 g; 62%) se obtiene en forma de un aceite.

El aceite anterior se disuelve en 20 ml de etanol, a continuación se añaden 0,77 g (0,0086 mol) de ácido oxálico, disueltos en 15 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 2,01 g del producto deseado como un sólido blanco.

15 Rto.: 86 %

PF = 142-147°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 7,5 (2H, m), 7,29 (1 H, m), 3,84 (2H, s), 3,35 (2H, m), 3,1 (1H, m), 2,9 (1 H, m), 2,8 (2H, s), 2,7 (1 H, m), 2,6 (3H, s), 2,5 (2H,m), 2, 1-1,4 (13H, m), 1,15 (4H, m), 0,8 (2H, m).

20 **Ejemplo 3- Oxalato (1,5:1) de (+)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

Según un procedimiento similar al ejemplo 2, con 1,00 g (0,0031 mol) de (+)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida y 0,35 g (0,0031 mol) de ciclohexanocarboxaldehído en 50 ml de metanol como producto de partida, se obtienen 0,46 g de base, que se transforma en el sesquioxalato hidratado correspondiente como un sólido blanco.

25 Rto.: 20% PF= 134-140°C

$[\alpha]_D^{20} = +12$  (c=0,5, metanol)

**Ejemplo 4- Oxalato (2:1) de (-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

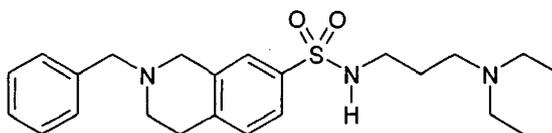
30 Según un procedimiento similar al ejemplo 2, con 1,00 g (0,0031 mol) de (+)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida y 0,35 g (0,0031 mol) de ciclohexanocarboxaldehído en 50 ml de metanol como producto de partida, se obtienen 0,90 g de base, que se transforma en el dioxalato hidratado correspondiente como un sólido blanco.

Rto.: 27%

PF = 133-138°C

35  $[\alpha]_D^{20} = -8$  (c=0,5, metanol)

**Ejemplo 5- Oxalato (2:1) de 2-bencil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**



**5.1- Hidrocloruro de N-[2-(3-dietilamino-propil)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

Una disolución de 1,00 g (0,0031 mol) de cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y 0,61 g (0,0047 mol) de N,N-dietil- N-aminopropil amina en 25 ml de diclorometano se agita toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra a sequedad y el aceite formado se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (97:3), empleada como eluyente. Se obtienen 1,27 g.

Rto.: 97 %

PF= aceite

**5.2- Hidrocloruro de N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

Una disolución de 5,39 g (0,013 mol) de hidrocloruro de N-[2-(3-dietilamino-propil)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, disueltos en 60 ml de metanol saturado de cloruro de hidrógeno, se calienta durante doce horas a 60°C. La mezcla se enfría y el sólido que se forma se filtra, se lava con metanol y se seca. El residuo se disuelve en una disolución acuosa de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El aceite obtenido (2,80 g) se utiliza sin purificación adicional.

Rto.: 67%

PF= aceite

**5.3- Oxalato (2:1) de 2-bencil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

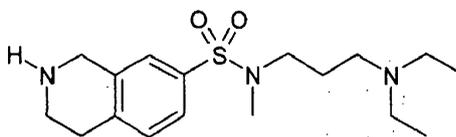
A una suspensión de 0,45 g (0,0014 mol) de N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida y 0,149 g (0,0014 mol) de benzaldehído en 12 ml de tetrahidrofurano se añaden 1,5 ml de ácido acético. La suspensión se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después se añaden 0,14 g (0,0021 mol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita la mezcla durante la noche. Se concentra a sequedad y el residuo se trata con agua y se lava con éter dietílico. La fase acuosa se basifica a pH= 10 y se extrae varias veces con éter etílico. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El aceite obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleado como eluyente. El producto deseado (0,13 g; 22%) se obtiene en forma de un aceite.

El aceite anterior se disuelve en 5 ml de etanol, a continuación se añaden 0,06 g (0,0007 mol) de ácido oxálico, disueltos en 5 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 0,12 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rto.: 63%

PF = 91-103°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 7,5-7,1 (8H, m), 3,52 (2H, d), 2,9-2,5 (14H, m), 1,5 (2H, m), 0,9 (6H, t)

**Ejemplo 6- Hidrocloruro de N-[3-(dietilamino)propil]-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

35

**6.1- N-[2-(3-Dietilamino-propil)-N-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

A una disolución de 0,91 g (0,0021 mol) de N-[2-(3-dietilamino-propil)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (obtenida según el método descrito en la etapa 5.1- del ejemplo 5) en 17 ml de dimetilformamida, enfriada a 0°C, se añaden 0,09 g (0,0022 mol) de una dispersión de hidruro de sodio (60%) en un aceite mineral. La mezcla se agita durante una hora y se añaden 0,60 g (0,0042 mol) de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, la disolución se concentra a sequedad. Le residuo se trata con agua. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El aceite obtenido después de filtración y evaporación del disolvente, se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleado como diluyente, para dar 0,31 g del producto deseado en forma de un aceite.

45

Rto.: 34 %

PF= aceite

**6.2- N-[2-(3-Dietilamino-propil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**

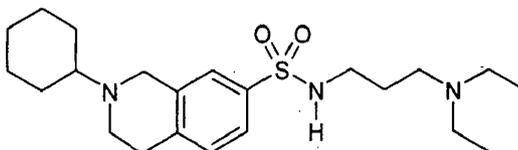
5 A una disolución de 0,20 g (0,00046 mol) de hidrocloreto de N-[2-(3-dietilamino-propil)-N-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, disueltos en 10 ml de metanol saturado de cloruro de hidrógeno, se calienta durante doce horas a 60°C. La disolución se concentra a sequedad y el residuo se trata con agua. La fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y la disolución se concentra a sequedad, para dar 0,02 g del producto deseado en forma de un aceite.

10 Rto.: 12%

PF= aceite

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ (ppm):** 9,67 (1 H, s, NH), 7,7 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 7,5 (1 H, d), 4,4 (2H, s), 3,5-2,9 (12H, m), 2,7 (3H, s), 1,9 (2H, m), 1,15 (6H, t)

15 **Ejemplo 7. Etanodioato (1:1) de 2-ciclohexil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**



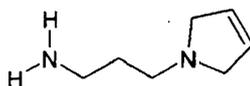
20 A una suspensión de 1,70 g (0,0050 mol) de N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (obtenida según el método descrito en la etapa 3.2- del ejemplo 3) y 0,98 g (0,0014 mol) de ciclohexanona en 50 ml de tetrahidrofurano, se añaden 5 ml de ácido acético. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se añaden 0,47 g (0,0075 mol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita la mezcla durante la noche. Se concentra a sequedad. El residuo se trata con agua y se lava con éter etílico. La fase acuosa se basifica a pH= 10 y se extrae varias veces con éter etílico. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El aceite obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleado como eluyente. El producto deseado (0,22 g; 11%) se obtiene en forma de un aceite.

25 El aceite anterior se disuelve en 5 ml de etanol, a continuación se añade una disolución de 0,11 g (0,0012 mol) de ácido oxálico, disueltos en 5 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 0,32 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rend.: 97 %

PF = 76-83°C.

30 **<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):** 7,6(2H,m), 7,4 (1H,m), 4,2 (2H,s), 3,3 (H, m), 3,0 (H, m), 2,7 (H, m), 2,4 (H, m), 2,0 (H, m), 1,7 (H, m), 1,4 (H, m), 1,1 (H, m)

**Ejemplo 8- 1-Aminopropilpirrolina****8.1-1-(2-cianoetil)pirrolina**

35 A una disolución de 1,00g (0.0014 mol) de pirrolina en metanol se añaden a 0°C, 0,95 ml (0,0014 moles) de acrilonitrilo. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y se concentra a sequedad para dar 1,65 g del producto deseado en forma de aceite.

Rend.: 93 %

PF= aceite

40

**8.2-1-(3-aminopropil)pirrolina**

5 A una disolución de 1,00g (0,0089 mol) de 1-(2-cianoetil)pirrolina en 20 ml de diclorometano, se añaden 0,024 g de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se trata con sulfato de sodio decahidratado. Se agita durante media hora. Las fases inorgánicas se filtran y el filtrado se concentra a sequedad para obtener 1,00 g de un aceite incoloro.

Rto.: 97 %

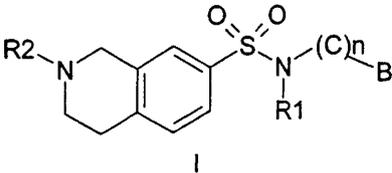
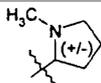
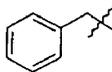
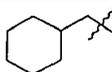
PF= aceite

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>Cl) δ (ppm): 5,75 (2H, s), 3,47 (4H, s), 2,75 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,69 (2H, q)

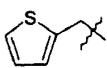
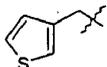
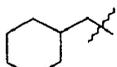
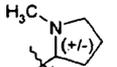
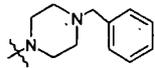
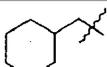
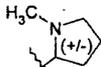
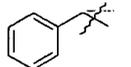
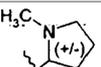
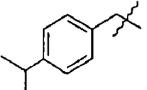
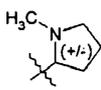
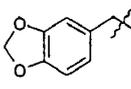
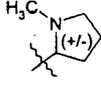
10 La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. Los microanálisis elementales y los espectros de RMN, IR o masas confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

En la tabla, para los compuestos de fórmula I « P.F. » corresponde al punto de fusión.

**Tabla 1**

						
N°	R2	-(C)n-	R1	B	P.F. (°C)	sal
1.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	97-102	Hidrocloruro
2.	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		209-212	Hidrocloruro
3.	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	58-62	Oxalato
4.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	amorfo	Hidrocloruro
5.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	91-95	Oxalato
6.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	98-103	Oxalato
7.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	144-147	Oxalato
8.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		65-70	Hidrocloruro
9.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		>250	Hidrocloruro
10.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	- N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	54-59	Oxalato

ES 2 407 140 T3

11.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	109-115	Oxalato
12.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	89-95	Oxalato
13.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		228-231	Hydrocloruro
14.	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	55-60	Oxalato
15.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		142-148	Oxalato
16.	-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		99-104	Oxalato
17.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		244-249	Hydrocloruro
18.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		237-241	Hydrocloruro
19.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		238-245	Hydrocloruro
20.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	230-234	Hydrocloruro
21.		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		130-141	Oxalato
22.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		50-60	Oxalato
23.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		77-82	Oxalato
24.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		103-110	Oxalato
25.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		106-109	Oxalato

26.	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		114-117	Hidrocloruro
27.	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		115-117	Hidrocloruro
28.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		134-140	Oxalato
29.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		133-138	Oxalato
30.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		86-110	Oxalato
31.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		87-90	Oxalato
32.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		66-77	Oxalato
33.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		80-107	Oxalato
34.		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H		121-125	Oxalato

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

5 Más particularmente, los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de la histamina del tipo H<sub>3</sub>. Los receptores del tipo H<sub>3</sub> son conocidos por el experto en la materia y su interés en terapéutica se ha descrito en la bibliografía («Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists» Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (7) :1045-1055).

10 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 H<sub>3</sub> en una preparación de membrana de cerebro de rata adulta por la unión específica de [<sup>3</sup>H]-N- $\alpha$ -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).

Las K<sub>i</sub> de los compuestos de la invención frente a los receptores H<sub>3</sub> se sitúan entre 0,1 nM y 5,0  $\mu$ M y más particularmente la (+/-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida (compuesto 15, (Tabla 1) presenta una K<sub>i</sub> de 0,3 nM.

15 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 H<sub>3</sub> transfectada en células CHO, por inhibición del agonismo provocado por la unión específica de R- $\alpha$ -metilhistamina a este receptor, según los métodos descritos por Lovenberg, T.W. et al. en J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 771-778(2000).

Las CI<sub>50</sub> de los compuestos de la invención frente a los receptores H<sub>3</sub> se sitúan entre 0,1 nM y 5,0  $\mu$ M.

Como ejemplo, el compuesto 15, incluido en la tabla 1, presenta una  $Cl_{50} < 10$  nM, haciendo uso de un kit EIA (Amersham) para medir la formación de cAMP, sobre el receptor humano de la histamina del tipo  $H_3$  transfectada en células CHO, por la inhibición del agonismo provocado por la unión específica de R- $\alpha$ -metilhistamina a este receptor.

5 Los compuestos según la invención tienen una actividad selectiva del receptor de la histamina del tipo  $H_3$ . Efectivamente, los compuestos presentan un  $K_i$  superior a  $7,0 \mu M$  en el ensayo de afinidad *in vitro* sobre el receptor nativo de la histamina del tipo  $H_1$  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).

10 Por otra parte, los compuestos de la invención de fórmula I han sido objeto de ensayos *in vivo* que muestran su aptitud para reducir la ingesta de alimentos en la rata en ayunas 24h.

Los experimentos se han realizado en ratas Wistar. Las ratas se han colocado individualmente en jaulas de plástico transparentes de 48x26, 5x21,5 cm. Estas jaulas se han colocado en una habitación aislada de cualquier ruido, a una temperatura de 20 a 22°C, con un ciclo de luz que va de 7h de la mañana a 7h de la tarde, teniendo las ratas libre acceso al agua y a los alimentos.

15 Antes de realizar el experimento, las ratas se han puesto en ayunas durante 24 h con sin embargo acceso al agua *ad libitum*. El día del experimento, el vehículo o el compuesto según la presente invención se administra, por vía i.p. o p.o., 15 ó 30 minutos antes de la puesta a disposición de una cantidad conocida de alimentos (30g).

Cada hora, durante 6 horas, se mide la cantidad de alimentos ingeridos por la rata.

20 Se ha mostrado que las  $DA_{50}$  (mg/kg i.p. o p.o.) de los compuestos de la invención frente a la ingesta de alimentos pueden ser inferiores a 10. Por ejemplo, la (+/-)-2-(4-isopropilbencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (compuesto 24; Tabla 1) disminuye en 54% la ingesta de alimentos durante la primera hora después de la administración de 10 mg/kg por vía i.p. del producto.

25 Los resultados de los ensayos muestran que los compuestos de la invención permiten reducir la ingesta de alimento en el animal. Así, permiten controlar el aumento de peso, tratar la obesidad o ayudar a la pérdida de peso en el animal, aunque igualmente en el ser humano.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

30 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, especialmente en el tratamiento de patologías en las que un antagonista del receptor de la histamina del tipo  $H_3$  aporta un beneficio terapéutico. Tales patologías son especialmente la obesidad y la diabetes. 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. 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.

45 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.

50 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.

55 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 según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

5 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.

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

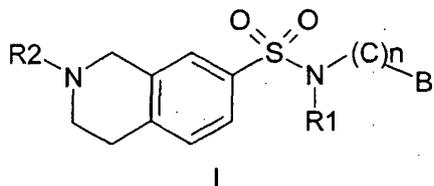
Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención :

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

15 La presente invención, según otro de sus aspectos, divulga igualmente 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.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la que:

5            **n** puede tomar un valor de 1 a 6 ;

**-(C)n-** representa un grupo alquilideno  $C_{1-6}$ ; opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{2-6}$  o alcoxi  $C_{1-3}$  ;

**R1** representa

- 10            • Un átomo de hidrógeno  
 • Un grupo alquilo  $C_{1-6}$

**R2** representa

- 15            • Un átomo de hidrógeno,  
 • Un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{2-6}$ , perhalogenoalquilo  $C_{1-2}$ , halogenoalquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o naftilo; estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , perhalogenoalquilo  $C_{1-2}$ , halogenoalquilo  $C_{1-3}$ ,  
 20            alcoxi  $C_{1-3}$  o un grupo alquilidendioxo  $C_{1-3}$ ;

**B** representa

- 25            • NR3R4,  
 - R3 y R4 representan independientemente entre sí un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un átomo de hidrógeno; o  
 - R3 y R4 representan juntos un grupo alquilideno  $C_{1-6}$ , un grupo alquenilideno  $C_{2-8}$ , un grupo alquilideno  $C_{1-3}$ -O-alquilideno  $C_{1-3}$ , o un grupo alquilideno- $C_{1-3}$ -N(R5)-alquilideno  $C_{1-3}$  donde R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , pudiendo estar estos grupos alquilo  $C_{1-3}$  y alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$ , nitro, ciano o amino;  
 30            o  
 • un aminociclo, unido por un carbono al grupo -NR1-(C)n-, elegido entre aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina ;

estando los grupos R3, R4, así como el aminociclo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un bencilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-3}$ , o alcoxi  $C_{1-3}$ ; y el átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-3}$ , en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato,

35            con la exclusión del compuesto en el que R1 y R2 representan átomos de hidrógeno, B representa un grupo dimetilamino y -(C)n- representa un grupo etilideno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que :

- n es igual a 2,3 o 4; y

- R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-2</sub>; y

5 - R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>; estando el fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, perhalogenoalquilo C<sub>1-2</sub>, halogenoalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o un grupo alquilendioxo C<sub>1-3</sub>; y

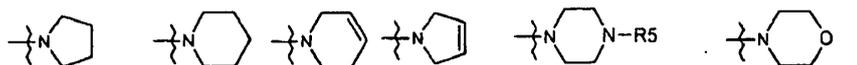
10 - B representa

• NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

- R3 y R4 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o

- cuando R3 y R4 representan juntos un grupo alquilideno C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilideno C<sub>2-8</sub>, alquilideno C<sub>1-3</sub>-O-alquilideno C<sub>1-3</sub>, o alquilideno C<sub>1-3</sub>-N(R5)-alquilideno C<sub>1-3</sub>, B representa un grupo :

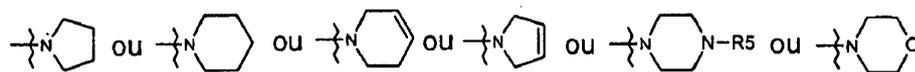
15



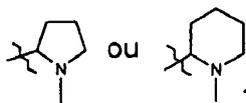
• o un aminociclo unido por un carbono al grupo -NR<sub>1</sub>-(C)<sub>n</sub>-, elegido entre aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina; estando opcionalmente sustituidos los grupos R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> así como el aminociclo; en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

20

3. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado por que cuando B representa NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y R3 y R4 forman juntos un grupo alquilideno C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilideno C<sub>2-8</sub>, alquilideno C<sub>1-3</sub>-O-alquilideno C<sub>1-3</sub> o alquilideno C<sub>1-3</sub>-N(R5)-alquilideno C<sub>1-3</sub> o cuando B representa un aminociclo, entonces B se elige entre los siguientes grupos:



o



25

4. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 **caracterizado por que** consiste en :

• N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

• (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

• N-[3-(dietilamino)propil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

• N-[3-(dietilamino)propil]-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

30

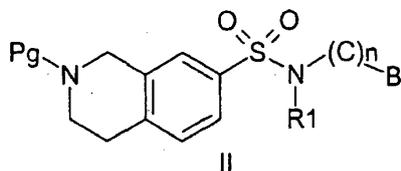
• 2-bencil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

• 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

• 2-(ciclohexilmetil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

- (+/-)-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(dietilamino)propil]-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(dietilamino)propil]-2-(2-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 5 • N-[3-(dietilamino)propil]-2-(3-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 2-ciclohexil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+/-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)propil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 10 • N-[3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 2-(ciclohexilmetil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 15 • (+/-)-2-(ciclopropilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+/-)-2-bencil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+/-)-2-(4-isopropilbencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 20 • (+)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida; y
- (-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 25 • (+/-)-2-(4-bromo-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
- (+/-)-2-(2,5-dimetoxi-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
- (+/-)-2-(2-metil-butil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
- (+/-)-2-(3-metoxi-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
- (+/-)-2-(3,5-dimetilbencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

5. Compuesto de fórmula II:



5 en la que Pg representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector y  $-(C)_n$  - y R1 son tal como se definen en la reivindicación 1, y B representa :

- NR3R4, donde R3 y R4 son tal como se definen en la reivindicación 1

- o un aminociclo, unido por un carbono al grupo  $-NR1-(C)_n-$ , elegido entre aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina ;

10 estando los grupos R3, R4, así como el aminociclo opcionalmente sustituidos tal como se define en la reivindicación 1, con la exclusión de los compuestos en los que R1 representa un átomo de hidrógeno, B representa un grupo dimetilamino y  $-(C)_n-$  representa un grupo etilideno.

6. Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal, solvato o hidrato, y al menos un excipiente farmacéutico.

15 7. Utilización de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal, solvato o hidrato, para la preparación de un medicamento destinado a tratar la obesidad y la diabetes.

20 8. Utilización de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal, solvato o hidrato, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, tales como los trastornos de la vigilancia del sueño, la narcolepsia, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la enfermedad de Parkinson, los trastornos de la atención en el niño hiperactivo, los trastornos de la memoria y del aprendizaje, la epilepsia, la esquizofrenia, los trastornos cognitivos moderados, la depresión, la ansiedad, las disfunciones sexuales, los vértigos y el mal de los viajes.