

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-118759

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO

DERIVADOS DE TETRAHIDROXISOQUINOLILSULFONAMIDAS,

SUS PREPARACION Y SU UTILIZACIONES EN TERAPEUTICA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

75013 PARIS, FRANCIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C.,

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIOSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118759- -00000-0000

Fec: 2006-11-23 17:22:43 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tte. 11 PATENTE/II
Eve: 379 FASENACIONALI/II

Act 411 PRESENTACION Folios: 73

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**S LICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France
75013 Paris
FranciaDomicilio: 75013 Paris
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. Juan Antonio DIAZ MARTIN
C/Colombia, 30-5ª izda
28016 Madrid
España2. Maria Dolores JIMENEZ BARGUENO
C/Paseo de la Chopera n° 102,
28100 Alcobendas
Madrid
España

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/001279Fecha: 24 de mayo de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/118547 A1Fecha: 15 de diciembre de 2005

6

Título (54)**DERIVADOS DE TETRAHIDROISOQUINOLILSULFONAMIDAS, SU
PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN EN TERAPÉUTICA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 217/02A61K 31/4725A61P 3/04

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

25 de mayo de 2004

(31) Número de Solicitud

0405607

9

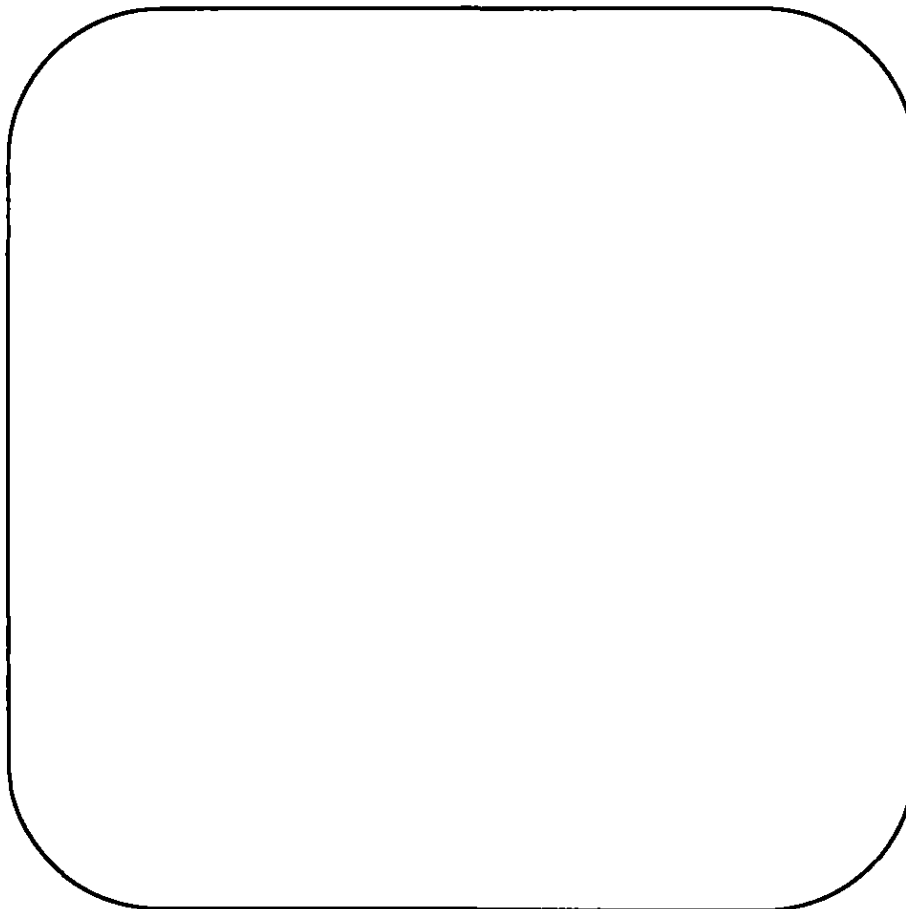
Comprobante de pago No.: 06-86,305**Fecha:** 8 de noviembre de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/118547 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFL-AVENTIS

14175
7804

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

E-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

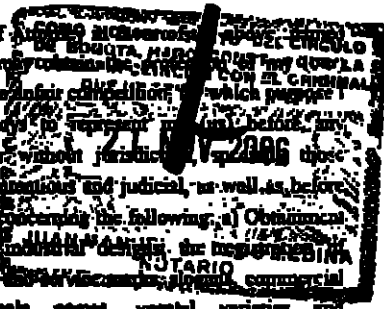
application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consal de Colombia, en el extranjero; y si se tuviere de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cese la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirmando) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, casidas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, ejecución administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates. In their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the more first or its exorces will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit



promueven. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
Agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Oiven and signed this
en/in
por/by
Firma
Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M. Koenig*
3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
4. - est revêtu du sceau de *la Haute*

ATTESTE

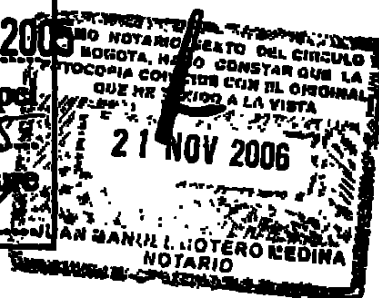
5. - à Paris le **21 JUIN 2006**



Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel

81902 / 12005

Le *signature*



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

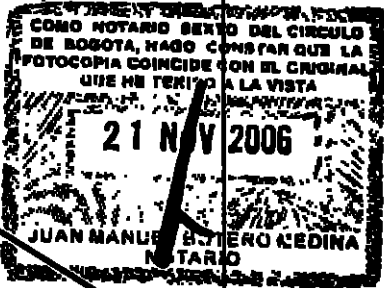
Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

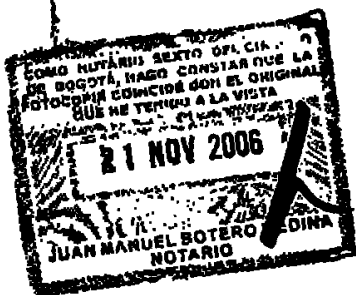
Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	Pays :
2.	Le présent acte public
3.	a été signé par
4.	agissant en qualité de
	est revêtu du sceau/cachet de/du
5.	à
7.	par
8.	N°
9.	Sceau/cachet :
	Attesté
	6. le
	10. Signature :





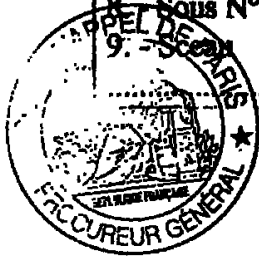
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *N° KORNIG*
3. - agissant en qualité de *notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. Ét. Ude*

ATTESTE 21 JUIN 2005

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *71903*
9. - Sceau

Le signature



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

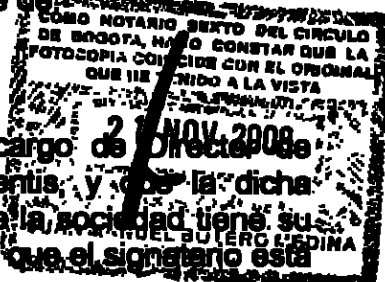
(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de  es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS DEL
5 DE SEPT. DE 2005
del Ministerio de Justicia

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General del Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

2005 JUL 12 P 1:28

UCB
INTE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

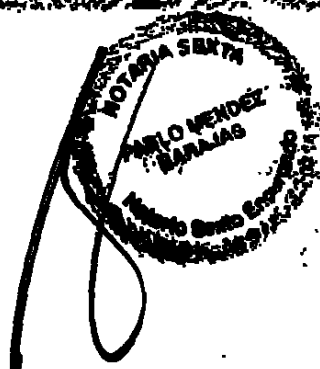
**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

243

HAIRMAN 2004
CITA A FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
PARA EJECUCIONES INDICADAS

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
NOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2005
JOHANNAN... NOTARIO
...O PEDINA

COMO NOTIFICACION SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JOSE DE
LA RITA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORE(S) FIR
MA(S) PUESTA(3) POR Maria Eugenia San
...
...
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(2)
...
ESTACION AUTENTICA(S)
12 JUL 2005
SANTAFE DE BOGOTA



(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 décembre 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/118547 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 217/02, 217/04,

217/06, 401/12, 405/06, 409/06, A61K 31/4725, 31/472,
31/496, 31/5377, A61P 3/04, 3/10, 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/001279

(22) Date de dépôt international : 24 mai 2005 (24.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0405607 25 mai 2004 (25.05.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs ; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DIAZ
MARTIN, Juan Antonio [ES/ES]; C/Colombia, 30-5^o
izda, E-28016 Madrid (ES). JIMENEZ BARGUENO,
Maria Dolores [ES/ES]; Paseo de la Chopera n° 102,
E-28100 Alcobendas (ES).

(74) Mandataire : GUILLAUME, Geneviève; Sanofi-Aven-
tis, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: TETRAHYDROISOQUINOLINE SULFONAMIDE DERIVATIVES, THE PREPARATION THEREOF, AND THE
USE OF THE SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE TETRAHYDROISOQUINOLINESULFONAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION
EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I) wherein n can represent a value between 1 and 6; -(C)n- represents
a C₁₋₆ alkylidene group, optionally substituted by between 1 and 4 substituents; R₁ represents a hydrogen atom, or a C₁₋₆ alkyl group;
R₂ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl group optionally substituted by between 1 and 4 substituents; and
B represents NR₃R₄, R₃ and R₄ independently representing a C₁₋₆ alkyl group or a hydrogen atom, or together representing a C₁₋₆
alkylidene group, a C₂₋₆ alkenylidene group, a C₁₋₃ alkylidene-O-C₁₋₃ alkylidene group, or a C₁₋₃ alkylidene-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidene
group wherein R₅ represents a hydrogen atom, or a C₁₋₃ alkyl or C₁₋₆ alkylcarbonyl group, said C₁₋₃ alkyl and C₁₋₆ alkylcarbonyl
groups being substitutable, or an aminocycle which is linked by a carbon to the group -NR₁-(C)n-, such as aziridine, azetidine,
pyrrolidine, piperidine or morpholine, the groups R₃, R₄, the aminocycle, and the nitrogen atom being optionally substituted. The
invention can be applied to therapeutics.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule (I): dans laquelle: n peut prendre une valeur de 1 à 6 ; -(C)n- représente un groupe
-C₁₋₆ alkylidène, éventuellement substitué par 1 à 4 substituants; R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, R₂
représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle ou C₃₋₆ cycloalkyle éventuellement substitués par 1 à 4 substituants; B
représente NR₃R₄, R₃ et R₄ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁₋₆ alkyle, un atome d'hydrogène; ou R₃ et
R₄ représentant ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, un groupe C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène, ou un
groupe C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène où R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃ alkyle ou C₁₋₆ alkylcarbonyle,
ces groupes C₁₋₃ alkyle et C₁₋₆ alkylcarbonyle pouvant être substitués; ou un aminocycle, lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)n-,
tel qu'aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine ou morpholine ; les groupes R₃, R₄, ainsi que l'aminocycle étant éventuellement
substitués et l'atome d'azote éventuellement substitué. Application en thérapeutique.

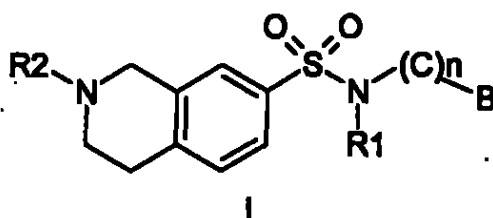
WO 2005/118547 A1

**DERIVES DE TETRAHYDR ISOQUINOLILSULFONAMIDES, LEUR
PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE**

- 5 La présente invention a pour objet des dérivés de sulfonamides, leurs préparations et leurs applications en thérapeutique, notamment dans le traitement des troubles améliorés par modulation du récepteur H₃ de l'histamine, tels que l'obésité, le diabète et des maladies du système nerveux central telles que troubles de la vigilance et du sommeil.

10

En conséquence la présente invention a pour premier objet les composés répondant à la formule I



- 15 dans laquelle:

n peut prendre une valeur de 1 à 6 ;

- 20 -(C)n- représente un groupe -C₁₋₆ alkylidène, éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino ou C₁₋₃ alcoxy ;

R1 représente

- 25
 - Un atome d'hydrogène
 - Un groupe C₁₋₆ alkyle

R2 représente

- 30
 - Un atome d'hydrogène,
 - Un groupe C₁₋₆ alkyle ou C₃₋₆ cycloalkyle éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy, C₃₋₆ cycloalkyle, un hétéroaryle monocyclique tel qu'un thiényle, furyle ou pyrrolyle ou un aryle, tel qu'un phényle ou un naphthyle; l'aryle étant éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis

10
11

parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy ou un groupe C₁₋₃ alkylidènedioxy ;

B représente

• **NR₃R₄,**

5

- R₃ et R₄ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁₋₆ alkyle, un atome d'hydrogène; ou

10

- R₃ et R₄ représentant ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, un groupe C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène, ou un groupe C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène où R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃ alkyle ou C₁₋₆ alkylcarbonyl, ces groupes C₁₋₃ alkyle et C₁₋₆ alkylcarbonyl pouvant être substitués par un atome d'halogène, un groupe hydroxy, C₁₋₃ alcoxy, nitro, cyano ou amino; ou

15

• un aminocycle, lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)_n-, tel qu'aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine ou morpholine ;

20

les groupes R₃, R₄, ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un phényle, un benzyle, un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, ou C₁₋₃ alcoxy ; et l'atome d'azote éventuellement substitué par un C₁₋₃ alkyle.

25

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- C_{x-z}, une chaîne carbonée pouvant avoir de x à z atomes de carbone, par exemple C₁₋₃ indique une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 à 3 atomes de carbone;

30

- alkyle, un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié; par exemple, un groupe C₁₋₄ alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone saturée, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, etc. ; le terme C_{x-y} alkylidène désignant un groupe C_{x-y} alkyle, linéaire ou ramifié, divalent; le terme C₂₋₆ alkenylidène désignant un groupe C_{x-y} alkyle, insaturé, linéaire ou ramifié, divalent ;

35

- C_{x-y} alcoxy, un groupe alkyloxy à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée, comportant x à y atomes de carbone;

- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;

- C₁₋₃ monoalkylamino, un amino mono substitué par un groupe C₁₋₃ alkyle ;
- C₂₋₆ dialkylamino, un amino di-substitué par deux groupes C₁₋₃ alkyle ;
- C₁₋₂ perhalogénoalkyle, un groupe C₁₋₂ alkyle dans lequel tous les atomes d'hydrogène sont substitués par des atomes d'halogène ;
- 5 - C₁₋₃ halogénoalkyle, un groupe C₁₋₃ alkyle dans lequel au moins un atome d'hydrogène sont substitués par un atome d'halogène.

Les composés de formule I peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de
10 diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule générale I peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides, qui font également partie de l'invention. Ces
15 sels, selon la présente invention, comprennent ceux avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais aussi ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I. Ces sels peuvent être préparés, selon des méthodes
20 connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction du composé de formule I sous forme de base avec l'acide dans un solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.

Les composés de formule I peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de
25 solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

D'autre part, dans le cadre de la présente invention, on entend par groupe protecteur
30 Pg, un groupe qui permet d'une part de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy, ou une amine pendant une synthèse et d'autre part de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et déprotection sont données dans «Protective groups in Organic Synthesis 3th Ed.», Greene et Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York,
35 1999).

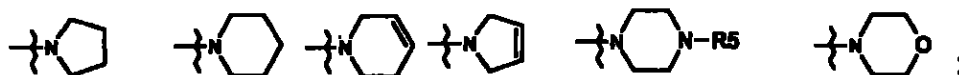
- 11/12

La présente invention a également pour objet les composés choisis parmi les sous-groupes suivants, dans lesquels:

- n est égal à 2, 3 ou 4 ; et/ou
- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₂ alkyle; et/ou
- 5 - R2 représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle ou C₃₋₆ cycloalkyle éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un phényle, un groupe C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle ou C₁₋₃ alcoxy ; le phényle étant éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis
- 10 - parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy ou un groupe C₁₋₃ alkylidènedioxy ; et/ou

- B représente • NR₃R₄,

- R3 et R4 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁₋₄ alkyle; ou
- 15 - lorsque R3 et R4 représentant ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène, ou C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène, B représente un groupe :

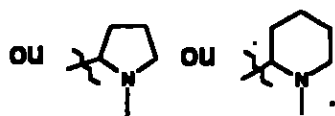
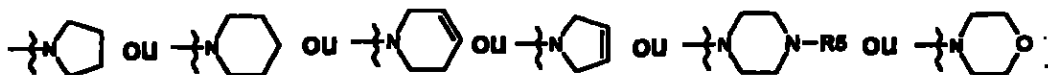


ou

- un aminocycle lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)_n, tel qu'aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine ou morpholine;

les groupes R3, R4 et R5 ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués ; et plus spécifiquement le sous-groupe où à la fois n, R1, R2 et B sont tels que définis ci-dessus.

Plus particulièrement, lorsque B représente NR₃R₄ et R3 et R4 forment ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène ou C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène ou lorsque B représente un aminocycle alors, B est choisi parmi les groupes suivants:



Un autre objet de la présente invention, concernant les composés suivants:

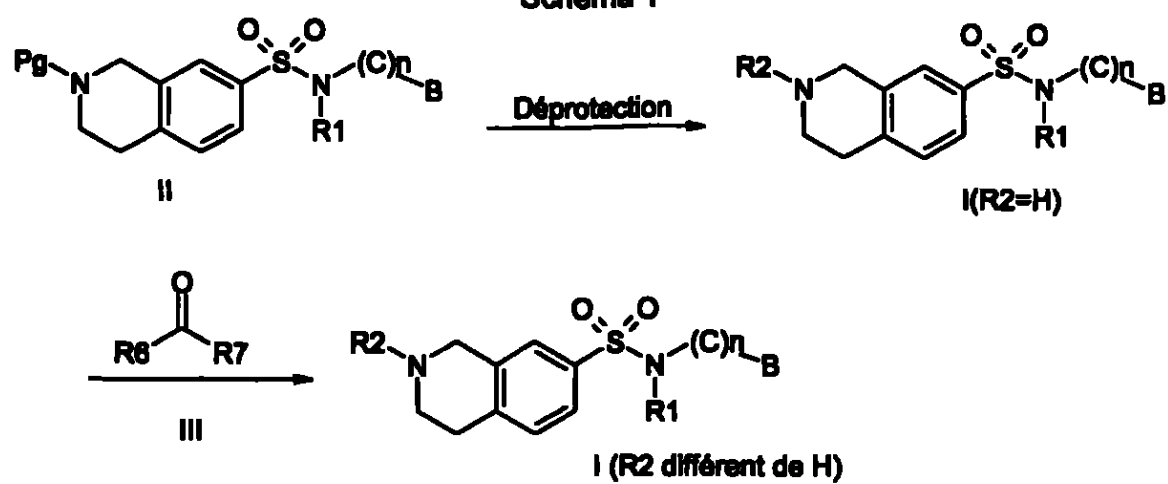
1. N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
2. (+/-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 5 3. N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
4. N-[3-(diéthylamino)propyl]-N-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
5. 2-benzyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
6. 2-(cyclopropylméthyl)-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 10 7. 2-(cyclohexylméthyl)-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
8. (+/-)-N-[3-(2-méthylpiperidin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 15 9. N-[3-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
10. N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-isopropyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
11. N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-(2-thiénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 20 12. N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-(3-thiénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
13. N-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 25 14. 2-cyclohexyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
15. (+/-)-2-(cyclohexylméthyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
16. N-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl]-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 30 17. N-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
18. N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
19. N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
20. N-[3-(diméthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 35 21. 2-(cyclohexylméthyl)-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;

22. (+/-)-2-(cyclopropylméthyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
23. (+/-)-2-benzyl-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 5 24. (+/-)-2-(4-isopropylbenzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
25. (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylméthyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
26. (+)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 10 27. (-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
28. (+)-2-(cyclohexylméthyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 15 29. (-)-2-(cyclohexylméthyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
30. (+/-)-2-(4-bromo-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
31. (+/-)-2-(2,5-dimétoxy-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- 20 32. (+/-)-2-(2-méthyl-butyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
33. (+/-)-2-(3-méthoxy-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- 25 et
34. (+/-)-2-(3,5-diméthyl-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

La présente invention a pour second objet des procédés de préparation des composés de formule I selon l'invention.

Ainsi, les composés de formule I peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 1.

Schéma 1

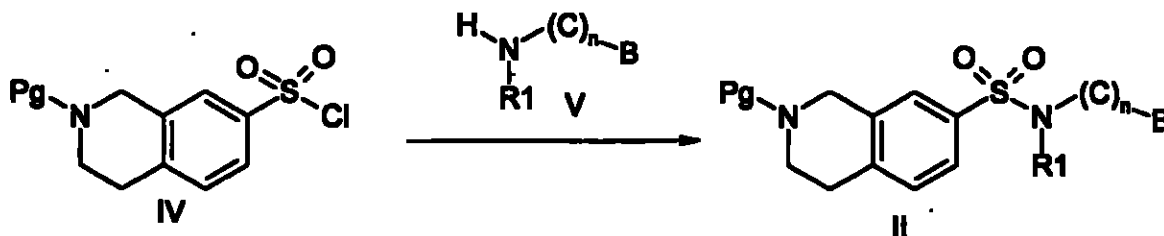


73
14

Selon le procédé du schéma 1, les composés de formule I, dans laquelle R2 est différent d'un atome d'hydrogène, sont préparés par amino-réduction, en faisant réagir une amine secondaire de formule I, dans laquelle R2 représente H, avec un aldéhyde ou une cétone de formule III, où R6 et R7, après réaction forment ensemble R2 tel que défini dans la formule I. Les composés de formule I, où R2 représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus par déprotection des composés de formule II, selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier. Par exemple, les composés de formule II, lorsque Pg est un groupe trifluoroacétyle, peuvent être déprotégés en présence d'une base telle que, par exemple, la carbonate de sodium ou de potassium, l'ammoniac ou l'hydroxyde de baryum dans un solvant protique, tel que l'eau, le méthanol ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 100°C. Alternativement, la déprotection des composés de formule II, lorsque Pg est un groupe trifluoroacétyle, peut être réalisée en présence d'un acide tel que, par exemple, l'acide chlorhydrique dans un solvant protique ou aprotique, tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 100°C. Des illustrations du procédé sont données dans les exemples

Les composés de départ de formule II peuvent être préparés selon le schéma 2 ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

Schéma 2

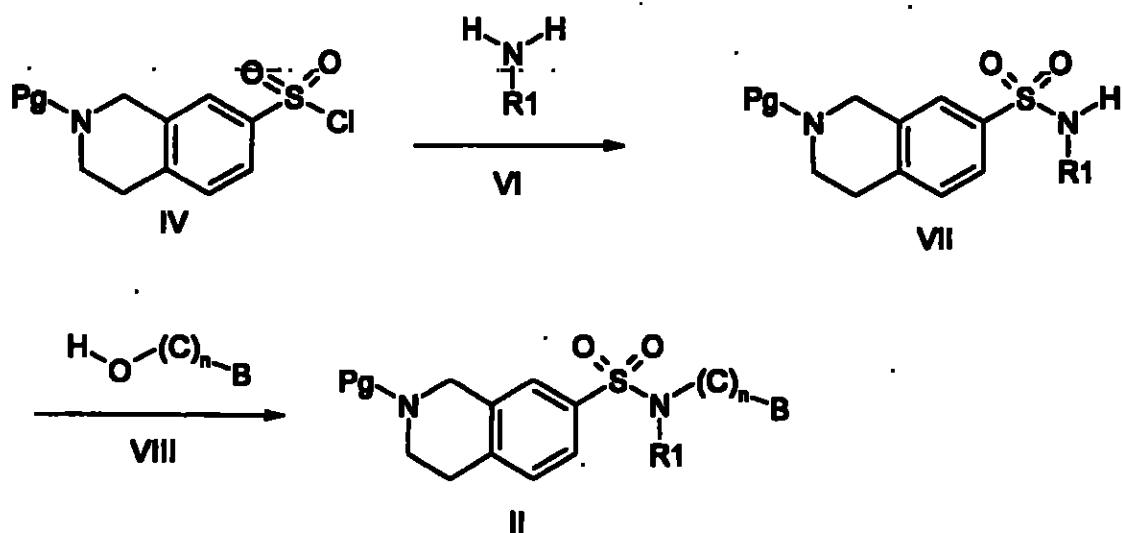


Selon ce schéma, les composés de formule II, dans laquelle n, R1 et B sont tels que défini dans la formule I, peuvent être préparés par réaction d'un amine de formule V, dans laquelle R1 et B sont tels que défini dans la formule I, avec un chlorure de sulfonyle de formule IV, dans laquelle Pg représente un groupe protecteur approprié tel que par exemple, une trifluoroacétamide, pour former un dérivé de type sulfonamide de formule II selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier, par exemple, la réaction peut être réalisée dans un solvant protique ou

aprotique, tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, la N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 100°C, en présence d'une base telle que par exemple la carbonate de potassium, de sodium, la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine.

- 5 Alternativement, les composés de formule II peuvent être préparés par une réaction de type Mitsunobu, selon le schéma 3.

Schéma 3



10

- Selon cette alternative, on fait réagir une sulfonamide de formule VII, dans laquelle R1 est tel que défini dans la formule I, avec un amino-alcool de formule VIII, dans laquelle n et B sont définis comme précédemment. La réaction peut être réalisée de façon classique en présence de réactifs de Mitsunobu tel qu'un azodérivé, par exemple, le diéthylazodicarboxylate, le diisopropylazodicarboxylate, le diterbutylazodicarboxylate, la 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine ou la N,N,N',N'-tétraméthylazodicarboxamide et une phosphine, par exemple, la triphénylphosphine ou la tributylphosphine. La réaction peut être réalisée dans un solvant aprotique, tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 100°C, pour donner le composé de formule II. La sulfonamide de formule VII dans laquelle R1 est tel que défini dans la formule I, peut être préparée par réaction d'un amine de formule VI, dans laquelle R1 est tel que défini dans la formule I avec un chlorure de sulfonyle de formule IV, dans laquelle Pg représente un groupe protecteur approprié tel que par exemple, une trifluoroacétamide, selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier, par exemple, la réaction peut être réalisée dans un solvant protique ou aprotique, tel

25

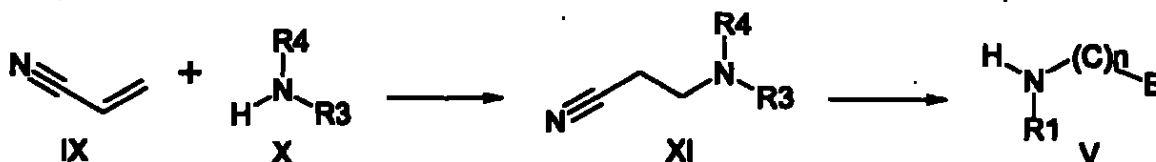
15

que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, la N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 100°C, en présence d'une base telle que, par exemple la carbonate de potassium, de sodium, la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine.

- 5 Les composés de départ IV et les amines de formule V et VIII sont directement disponibles dans le commerce, peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier ou sont connus dans la littérature.

10 Par exemple, les diamines de formule V, dans laquelle n est égal à 3, peuvent être préparés selon le schéma 4.

Schéma 4

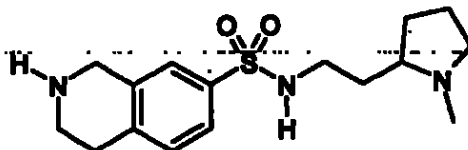


- 15 Selon ce procédé les composés de formule V, dans laquelle n est égal à 3, R1 représente un atome d'hydrogène et B représente un groupe amine, peuvent être préparés par réaction d'addition d'une amine de formule X, dans laquelle R3 et R4 sont définis comme précédemment, avec l'acrylonitrile de formule IX, pour former un dérivé de type aminonitrile de formule XI, selon des méthodes classiques connues de
- 20 l'homme du métier, suivi par une réduction du nitrile. La réduction peut être réalisée selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple en présence d'hydruure de diisobutylaluminium à une température comprise entre -70°C et 40°C dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, le toluène ou un mélange de ces solvants; la réduction peut être réalisée aussi en présence d'un réducteur tel que
- 25 l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le platine, le palladium ou le Nickel-Raney, dans un solvant tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle pour donner le composé de formule V, dans laquelle n est égal à 3, R1 représente un atome d'hydrogène et B représente un groupe amine. Les composés de formule V, dans laquelle R1 représente un groupe C₁₋₃ alkyle, peuvent être préparés par alkylation du
- 30 composé de formule V précédemment obtenu selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

La présente invention a également comme objet les composés de formule II, lorsque Pg représente un groupe protecteur ou un atome d'hydrogène, en tant qu'intermédiaires pour la préparation du composé de formule I.

- 5 Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication.

Exemple 1- Chlorhydrate de N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide



10

1.1- Chlorhydrate de (+/-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

- 15 Une solution de 5,00 g (0,015 mole) de chlorure de 2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoline-7-sulphonyle et 2,00 g (0,015 mole) de (+/-)-2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)-éthylamine, dans 50 ml de dichlorométhane est agitée pendant la nuit à température ambiante. La solution est concentrée à sec. Le solide formé est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un mélange de
20 dichlorométhane/méthanol (97:3) employé comme éluant pour donner 4,30 g du produit désiré sous forme d'un solide blanc

Rdt: 62%

PF= amorphe

25

1.2- Chlorhydrate de (+/-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

- 30 Une solution de 4,30 g (0,0094 mole) du chlorhydrate de 2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamido-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)-éthyle] dans 50 ml de méthanol saturé de chlorure d'hydrogène est chauffée durant douze heures à 60°C. Le mélange est refroidi et le solide qui s'est formé, est filtré, lavé avec du méthanol et séché. On obtient 2,00 g du produit désiré comme un solide blanc.

35

Rdt: (65%)

15
16

PF= 209-212°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ(ppm): 7,9 (1H, t), 7,7 (2H, d), 7,5 (1H, d), 4,3 (2H, s), 3,6 (5H, m), 3,1 (3H, m), 2,9 (2H, m), 2,7 (3H, m), 2,1 (1H, m), 1,9 (3H, m), 1,6 (2H, m), 2,7 (3H, s), 2,9 (2H, t).

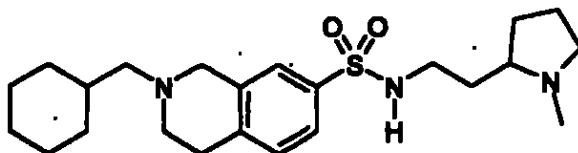
1.3- chlorhydrate de (+) ou (-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

- 10 Le composé obtenu précédemment au 1.2 est séparé par chromatographie préparative sur phase chirale, pour donner ses énantiomères. En effet, la séparation de 15,00 g du chlorhydrate du (+/-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide est réalisée avec un système HPLC préparatif PROCHROM LC50, avec une phase stationnaire CHIRALPCK AD et phase mobile formée par isohexane/éthanol/méthanol (80%:10%:10%)+0,2% de diéthylamine, pour donner 5,39 g du produit dextrogyre, sous forme de poudre blanche, avec une pureté énantiomérique sur phase chirale de 99,67% et 4,89 g du produit lévogyre, sous forme de poudre blanche, avec une pureté énantiomérique sur phase chirale de 99,48%. Les deux produits sont transformés en leur correspondant chlorhydrate par traitement avec de l'isopropanol saturé en chlorure d'hydrogène

Enantiomère dextrogyre: P.F.= 114-117°C ; $[\alpha]_D^{25} = +16$ (c=0,5, méthanol)

Enantiomère lévogyre: P.F.= 115-117°C ; $[\alpha]_D^{25} = -16$ (c=0,5, méthanol)

25. **Exemple 2- Oxalate (2:1) de (+/-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide]**



- 30 A une solution de 2,02 g (0,0063 mole) de (+/-)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamido-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyle] et 0,70 g (0,0063 mole) de cyclohexanecarboxaldéhyde dans 100 ml de méthanol, on ajoute 0,32 g (0,0003 mole) de palladium sur charbon à 10%. La solution est hydrogénée pendant 24 heures dans un hydrogénéateur de Paar à une pression de 45 Psi. Le catalyseur est éliminé par filtration et la solution filtrée est évaporée à sec. L'huile brute obtenue

(2,90 g) est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (95:5) employé comme éluant. Le produit désiré (1,62 g; 62%) est obtenu sous forme d'une huile.

L'huile précédente est dissoute dans 20 ml d'éthanol, puis 0,77 g (0,0086 mole) d'acide oxalique, dissous dans 15 ml d'éthanol, est ajouté. Le précipité est filtré et lavé avec de l'éthanol froid. On obtient 2,01 g du produit désiré comme un solide blanc.

Rdt: 86%

10 PF= 142-147°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ(ppm): 7,5 (2H, m), 7,29 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,35 (2H, m), 3,1 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,8 (2H, s), 2,7 (1H, m), 2,6 (3H, s), 2,5 (2H, m), 2,1-1,4 (13H, m), 1,15 (4H, m), 0,8 (2H, m).

15

Exemple 3- Oxalate (1,5:1) de (+)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

Selon un procédé similaire à l'exemple 2, avec 1,00 g (0,0031 mole) de (+)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide et 0,35 g (0,0031 mole) de cyclohexanecarboxaldéhyde dans 50 ml de méthanol comme produit de départ, on obtient 0,46 g de base, qui est transformé dans le correspondant sesquioxalate hydrate comme un solide blanc.

25

Rdt: 20%

PF= 134-140°C

[α]_D²⁵ = +12 (c=0,5, méthanol)

30

Exemple 4- Oxalate (2:1) de (-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

Selon un procédé similaire à l'exemple 2, avec 1,00 g (0,0031 mole) de (-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide et 0,35 g (0,0031 mole) de cyclohexanecarboxaldéhyde dans 50 ml de méthanol comme produit de départ, on obtient 0,90 g de base, qui est transformé dans le correspondant dioxalate hydrate comme un solide blanc.

35

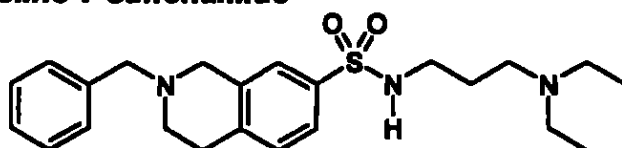
2617

Rdt: 27%

PF= 133-138°C

 $[\alpha]_D^{25} = -8$ (c=0,5, méthanol)

5 **Exemple 5- Oxalate (2:1) de 2-benzyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide**



10 **5.1- Chlorhydrate de N-[2-(3-diéthylamino-propyle)-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide**

15 Une solution de 1,00 g (0,0031 mole) de chlorure de 2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulphonyle et 0,61 g (0,0047 mole) de N,N-diéthyl- N-aminopropyl amine dans 25 ml de dichlorométhane est agitée toute la nuit à température ambiante. La solution est concentrée à sec et l'huile formé est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (97:3), employé comme éluant. On obtient 1,27 g.

Rdt: 97 %

20 PF= huile

5.2- Chlorhydrate de N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

25 Une solution de 5,39 g (0,013 mole) du chlorhydrate du N-[2-(3-diéthylamino-propyle)-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide, dissous dans 60 ml de méthanol saturé en chlorure d'hydrogène, est chauffé durant douze heures à 60°C. Le mélange est refroidi et le solide qui s'est formé, est filtré, lavé avec du méthanol et séché. Le résidu dissout dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium . La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. L'huile obtenue (2,80 g) est utilisée sans purification additionnelle.

30

Rdt: 67%

35 PF= huile

5.3- Oxalate (2:1) de 2-benzyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

5 A une suspension de 0,45 g (0,0014 mole) de N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide et 0,149 g (0,0014 mole) de benzaldéhyde dans 12 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 1,5 ml de l'acide acétique. La suspension est agitée durant 1 heure à température ambiante et puis sont ajoutés 0,14 g (0,0021 mole) de cyanoborohydrure de sodium. On agite le
10 mélange pendant la nuit. On concentre à sec et le résidu est traité avec de l'eau et lavé avec de l'éther éthylique. La phase aqueuse est basifiée à pH= 10 et est extraite plusieurs fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies et séchées sur de sulfate de magnésium anhydre. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un mélange de
15 dichlorométhane/méthanol (95:5) employé comme éluant. Le produit désiré (0,13 g; 22%) est obtenu sous forme d'une huile.

L'huile précédente est dissoute dans 5 ml d'éthanol, puis 0,06 g (0,0007 mole) d'acide oxalique, dissous dans 5 ml d'éthanol, sont ajoutés. Le précipité est filtré et
20 lavé avec de l'éthanol froid. On obtient 0,12 g du produit désiré comme un solide blanc.

Rdt: 63%

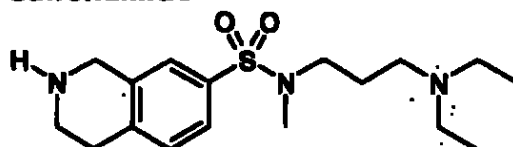
PF= 91-103°C

25

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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)

30

Exemple 6- Chlorhydrate de N-[3-(diéthylamino)propyl]-N-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide



6.1- N-[2-(3-Diéthylamino-propyle)-N-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

A une solution de 0,91 g (0,0021 mole) de N-[2-(3-diéthylamino-propyle)-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide (obtenue selon la méthode décrite à l'étape 5.1- de l'exemple 5) dans 17 ml de diméthylformamide, refroidie à 0°C, est ajouté 0,09 g (0,0022 mole) d'une dispersion d'hydruure de sodium (60%) dans une huile minérale. Le mélange est agité pendant une heure et on ajoute 0,60 g (0,0042 mole) d'iodure de méthyle. Le mélange est agité durant la nuit à température ambiante, la solution est concentrée à sec. Le résidu est traité avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur de sulfate de magnésium anhydre. L'huile obtenue après filtration et évaporation du solvant, est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (95:5) employé comme éluant, pour donner 0,31 g du produit désiré sous forme d'une huile.

Rdt: 34%

PF= huile

6.2- N-[2-(3-Diéthylamino-propyle)-N-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

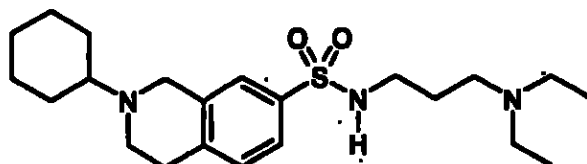
A une solution de 0,20 g (0,00046 mole) du N-[2-(3-Diéthylamino-propyle)-N-méthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide dissous dans 10 ml de méthanol saturé en chlorure d'hydrogène est chauffé durant douze heures à 60°C. La solution est concentrée à sec et le résidu est traité avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et la solution est concentrée à sec, pour donner 0,02 g du produit désiré sous forme d'une huile.

Rdt: 12%

PF= huile

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

Exemple 7. Ethanodioate (1:1) de 2-cyclohexyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide



A une suspension de 1,70 g (0,0050 mole) de N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide (obtenue selon la méthode décrite à l'étape 3.2- de l'exemple 3) et 0,98 g (0,0014 mole) de cyclohexanone dans 50 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 5 ml d'acide acétique. Le mélange est agité durant 3 heures à température ambiante et on ajoute 0,47 g (0,0075 mole) de cyanoborohydrure de sodium. On agite le mélange pendant la nuit. On concentre à sec. Le résidu est traité avec de l'eau et lavé avec de l'éther éthylique. La phase aqueuse est basifiée à pH= 10 et est extraite plusieurs fois avec de l'éther éthylique. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (95:5) employé comme éluant. Le produit désiré (0,22 g; 11%) est obtenu sous forme d'une huile.

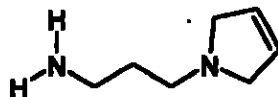
L'huile précédente est dissoute dans 5 ml d'éthanol, puis une solution de 0,11 g (0,0012 mole) d'acide oxalique, dissous dans 5 ml d'éthanol, est ajoutée. Le précipité est filtré et lavé avec de l'éthanol froid. On obtient 0,32 g du produit désiré comme un solide blanc

Rdt: 97%

PF= 76-83°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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)

289

Exemple 8- 1-Aminopropylpyrroline**5 8.1-1-(2-cyanoéthyl)pyrroline**

A une solution de 1,00g (0.0014 mole) de pyrroline dans méthanol sont ajoutés à 0°C, 0,95 ml (0.0014 moles) d'acrylonitrile. Le mélange est agité pendant la nuit à température ambiante et est concentré à sec pour donner 1,65 g du produit désiré sous forme d'huile.

Rdt: 93 %

PF= huile

15 8.2-1-(3-aminopropyl)pyrroline

A une solution de 1,00g (0,0089 mole) de 1-(2-cianoéthyl)pyrroline dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,024 g d'hydru de diisobutylaluminium 1M dans le toluène. Le mélange est agité pendant la nuit à température ambiante. La solution est traitée avec du sulfate de sodium décahydrate. On agite pendant demi-heure. Les phases inorganiques sont filtrées et le filtrat est concentré à sec pour obtenir 1,00 g d'une huile incolore.

Rdt: 97%

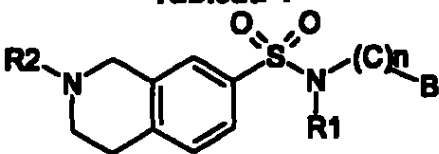
PF= huile

¹H-NMR (CD₃Cl) δ (ppm): 5,75 (2H, s), 3,47 (4H, s), 2,75 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,69 (2H, q)

Le tableau ci-après illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Les micro-analyses élémentaires et les spectres RMN, IR ou de masse confirment les structures des composés obtenus.

Dans le tableau, pour les composés de formule I « P.F. » correspond au point de fusion.

Tableau 1



1

N°	R2	-(C)n-	R1	B	P.F. (°C)	sel
1.	H	-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	97-102	Chlorhydrate
2.	H	-(CH2)2-	H		209-212	Chlorhydrate
3.	CH3	-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	58-62	Oxalate
4.	H	-(CH2)3-	CH3	-N(C2H5)2	amorphe	Chlorhydrate
5.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	91-95	Oxalate
6.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	98-103	Oxalate
7.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	144-147	Oxalate
8.	H	-(CH2)3-	H		65-70	Chlorhydrate
9.	H	-(CH2)3-	H		>250	Chlorhydrate
10.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	54-59	Oxalate
11.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	109-115	Oxalate
12.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	89-95	Oxalate
13.	H	-(CH2)3-	H		228-231	Chlorhydrate
14.		-(CH2)3-	H	-N(C2H5)2	55-60	Oxalate
15.		-(CH2)2-	H		142-148	Oxalate
16.	-CH3	-(CH2)3-	H		99-104	Oxalate
17.	H	-(CH2)3-	H		244-249	Chlorhydrate

19
20

N°	R2	-(C)n-	R1	B	P.F. (°C)	sol
18.	H	-(CH ₂) ₃ -	H		237-241	Chlorhydrate
19.	H	-(CH ₂) ₃ -	H		238-245	Chlorhydrate
20.	H	-(CH ₂) ₃ -	H	-N (CH ₃) ₂	230-234	Chlorhydrate
21.		-(CH ₂) ₃ -	H		130-141	Oxalate
22.		-(CH ₂) ₂ -	H		50-60	Oxalate
23.		-(CH ₂) ₂ -	H		77-82	Oxalate
24.		-(CH ₂) ₂ -	H		103-110	Oxalate
25.		-(CH ₂) ₂ -	H		106-109	Oxalate
26.	H	-(CH ₂) ₂ -	H		114-117	Chlorhydrate
27.	H	-(CH ₂) ₂ -	H		115-117	Chlorhydrate
28.		-(CH ₂) ₂ -	H		134-140	Oxalate
29.		-(CH ₂) ₂ -	H		133-138	Oxalate
30.		-(CH ₂) ₂ -	H		86-110	Oxalate
31.		-(CH ₂) ₂ -	H		87-90	Oxalate
32.		-(CH ₂) ₂ -	H		86-77	Oxalate
33.		-(CH ₂) ₂ -	H		80-107	Oxalate
34.		-(CH ₂) ₂ -	H		121-125	Oxalate

Les composés de l'invention de formule I ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Plus particulièrement, les composés de l'invention sont des antagonistes du
5 récepteur de l'histamine du type H₃. Les récepteurs du type H₃ sont connus de l'homme du métier et leur intérêt en thérapeutique a été décrit dans la littérature («Histamine H₃ receptor antagonists» Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (7) :1045-1055).

Ainsi, les composés de l'invention de formule I ont été soumis à un test d'affinité *in*
10 *vitro* sur le récepteur natif de l'histamine du type H₃ dans une préparation membranaire de cerveau de rat adulte par la liaison spécifique de [³H]-N- α -méthylhistamine à ce récepteur, selon les méthodes décrites par Korte, A. et al. dans Biochem. Biophys. Res. Commun. 168, 979-986(1990) et par West, R.E. Jr. et al. dans Mol. Pharmacol. 38, 610-613(1990).

15 Les K_i des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs H₃ se situent entre 0,1 nM et 5,0 μ M et plus particulièrement le (+/-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide (composé 15; Table 1) présente une K_i de 0,3 nM.

20 Les composés de l'invention de formule I ont été soumis aussi à un test de formation de cAMP, sur le récepteur humain de l'histamine du type H₃ transfecté dans cellules CHO, par la inhibition du agonisme provoqué par la liaison spécifique de R- α -méthylhistamine à ce récepteur, selon les méthodes décrites par Lovenberg, T.W. et
25 al. dans J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 771-778(2000).

Les CI₅₀ des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs H₃ se situent entre 0,1 nM et 5,0 μ M.

30 À titre d'exemple, le composé 15, inclus dans le tableau 1, présente une CI₅₀ < 10 nM, faisant usage d'un kit EIA (Amersham) pour mesurer la formation de cAMP, sur le récepteur humain de l'histamine du type H₃ transfecté dans cellules CHO, par la inhibition du agonisme provoqué par la liaison spécifique de R- α -méthylhistamine à ce récepteur.

Les composés selon l'invention ont une activité sélective du récepteur de l'histamine du type H₃. Effectivement, les composés présentent un K_i supérieur à 7,0 µM dans le test d'affinité *in vitro* sur le récepteur natif de l'histamine du type H₁ dans une préparation membranaire de cerveau de rat adulte par la liaison spécifique de [³H]-pyrilamine à ce récepteur, selon la méthode décrite par Liu Y.Q. et al. dans, J.Pharmacol. Exp. Ther. 268, 959 (1994).

D'autre part, les composés de l'invention de formule I ont fait l'objet de tests *in vivo* montrant leur aptitude à réduire la prise de nourriture chez le rat à jeun 24h.

10

Les expériences ont été réalisées sur des rats Wistar. Les rats ont été placés individuellement dans des cages en plastique transparentes 48x26, 5x21,5 cm. Ces cages ont été placées dans une pièce isolée de tout bruit, à une température de 20 à 22°C, avec un cycle de lumière allant de 7h du matin à 7h du soir, les rats ayant libre accès à l'eau et à la nourriture.

15

Avant de réaliser l'expérience, les rats ont été mis à jeun durant 24h avec toutefois accès à l'eau *ad libitum*. Le jour de l'expérience, le véhicule ou le composé selon la présente invention est administré, par voie i.p. ou p.o., 15 ou 30 minutes avant la mise à disposition d'une quantité connue de nourriture (30g). Chaque heure, durant 6 heures, la quantité de nourriture ingérée par le rat est mesurée.

20

Il a été montré que les DA₅₀ (mg/kg i.p. ou p.o.) des composés de l'invention vis-à-vis de la prise de nourriture peuvent être inférieurs à 10. Par exemple, le (+/-)-2-(4-isopropylbenzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide (composé 24; Table 1) diminue de 54% la prise de nourriture pendant la première heure après l'administration de 10 mg/kg par voie i.p. du produit.

25

Les résultats des tests montrent que les composés de l'invention permettent de réduire la prise de nourriture chez l'animal. Ainsi, ils permettent de contrôler la prise de poids, de traiter l'obésité ou d'aider à la perte de poids, chez l'animal, mais également chez l'homme.

30

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule I ou un sel d'addition de ce dernier à un acide

35

pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule I.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies dans lesquelles un antagoniste du récepteur de l'histamine du type H_3 apporte un bénéfice thérapeutique. Notamment de telles pathologies sont l'obésité et le diabète. Egalement, ces composés peuvent être employés dans le traitement des maladies du système nerveux central telles que troubles de la vigilance et du sommeil, la narcolepsie, la maladie d'Alzheimer et autres démences, la maladie de Parkinson, les troubles de l'attention chez l'enfant

hyperkinétique, les troubles de la mémoire et de l'apprentissage, l'épilepsie, la schizophrénie, les troubles cognitifs modérés, la dépression et l'anxiété. Les états de dépression et d'anxiété comprennent, par exemple, les anxiétés de type anticipatoire (avant intervention chirurgicale, avant traitement dentaire, etc), l'anxiété causée par la dépendance ou le sevrage d'alcool, de drogue, la manie, les désordres affectifs saisonniers, les migraines et les nausées. Ils peuvent être aussi utilisés dans le traitement des dysfonctionnements sexuels, des vertiges et du mal des voyages. L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. Les dits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule I ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

21
22

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 µg et 50 mg par kg de poids du corps et par jour. Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un excipient pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés. De tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

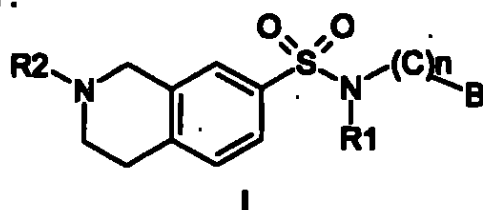
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention :

	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
25	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention ou un des ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

Revendications :

1. Composé de formule I :



5 dans laquelle:

n peut prendre une valeur de 1 à 6 ;

~~-(C)n-~~ représente un groupe C₁₋₆ alkylidène, éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino ou C₁₋₃ alcoxy ;

10 R1 représente

- Un atome d'hydrogène
- Un groupe C₁₋₆ alkyle

R2 représente

- Un atome d'hydrogène,
- 15 • Un groupe C₁₋₆ alkyle ou C₃₋₆ cycloalkyle éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy, C₃₋₆ cycloalkyle, un hétéroaryle monocyclique tel qu'un thiényle, furyle ou pyrrolyle ou un aryle, tel qu'un phényle ou un naphthyle; l'aryle étant éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis
- 20 parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, C₁₋₃ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy ou un groupe C₁₋₃ alkylidènedioxy ;

B représente

- NR₃R₄,
- 25 - R₃ et R₄ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁₋₆ alkyle, un atome d'hydrogène; ou
- R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, un groupe C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène, ou un groupe C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène où R₅ représente
- 30 un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃ alkyle ou C₁₋₆ alkylcarbonyl, ces groupes C₁₋₃ alkyle et C₁₋₆ alkylcarbonyl pouvant être substitués par un

atome d'halogène, un groupe hydroxy, C₁₋₃ alcoxy, nitro, cyano ou amino; ou

- un aminocycle, lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)_n-, tel qu'aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine ou morpholine ;

les groupes R₃, R₄, ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un phényle, un benzyle, un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, ou C₁₋₃ alcoxy ; et l'atome d'azote éventuellement substitué par un C₁₋₃ alkyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- n est égal à 2, 3 ou 4 ; et

15 - R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₂ alkyle; et

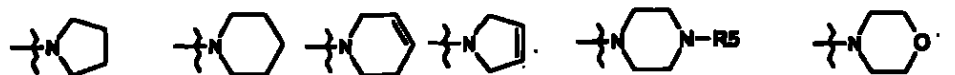
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle ou C₃₋₆ cycloalkyle éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un phényle, un groupe C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle ou C₁₋₃ alcoxy ; le phényle étant éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy ou un groupe C₁₋₃ alkylidènedioxy ; et

- B représente • NR₃R₄,

- R₃ et R₄ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁₋₄ alkyle; ou

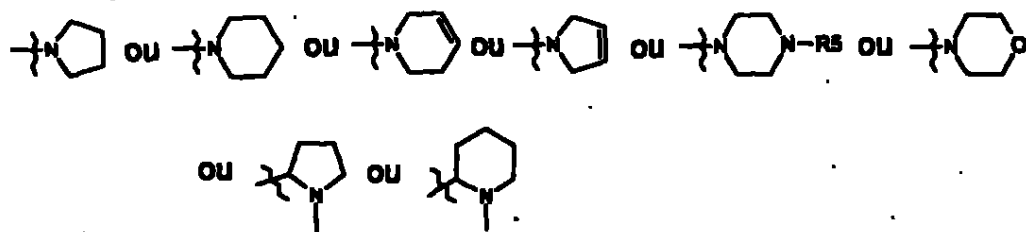
- lorsque R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène, ou

C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène, B représente un groupe :



- ou un aminocycle lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)_n, tel qu'aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine ou morpholine; les groupes R₃, R₄ et R₅ ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé selon la revendication 2 caractérisé en ce que lorsque B représente NR₃R₄ et R₃ et R₄ forment ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène ou C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène ou lorsque B représente un aminocycle alors, B est choisi parmi les groupes suivants:

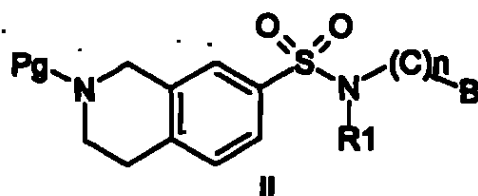


4. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisé en ce qu'il consiste en le :
- N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 10 • (+/-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - N-[3-(diéthylamino)propyl]-N-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 2-benzyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 15 • 2-(cyclopropylméthyl)-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 2-(cyclohexylméthyl)-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - (+/-)-N-[3-(2-méthylpiperidin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 20 • N-[3-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-isopropyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 25 • N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-(2-thiénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-(3-thiénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - N-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
 - 30 • 2-cyclohexyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;

23
24

- (+/-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl]-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 5 • N-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(diméthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 2-(cyclohexylmethyl)-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 10
- (+/-)-2-(cyclopropylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-2-benzyl-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 15 • (+/-)-2-(4-isopropylbenzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 20 • (-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide; et
- 25 • (-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- (+/-)-2-(4-bromo-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- 30 • (+/-)-2-(2,5-diméthoxy-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- (+/-)-2-(2-méthyl-butyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- (+/-)-2-(3-méthoxy-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- 35 • (+/-)-2-(3,5-diméthyl-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

5. Composé de formule II:



- 5 dans laquelle Pg représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et, B et R1 sont tels que définis dans la revendication 1.

-
- 10 6. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou son sel, solvat ou hydrate, et au moins un excipient pharmaceutique.
- 15 7. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou son sel, solvat ou hydrate, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'obésité et le diabète.
- 20 8. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou son sel, solvat ou hydrate, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies du système nerveux central telles que troubles de la vigilance et du sommeil, la narcolepsie, la maladie d'Alzheimer et autres démences, la maladie de Parkinson, les troubles de l'attention chez l'enfant hyperkinétique, les troubles de la mémoire et de l'apprentissage, l'épilepsie, la schizophrénie, les troubles cognitifs modérés, la dépression, l'anxiété, les dysfonctionnements sexuels, les vertiges et le mal des voyages.

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional
15 Diciembre 2005 (15.12.2005)

PCT

WO 2005/118547 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

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

(21) Número de solicitud Internacional:

PCT/FR2005/001279

(22) Fecha de presentación Internacional:

24 Mayo 2005 (24.05.2005)

(25) Idioma de la presentación:

Francés

(26) Idioma de la publicación:

Francés

(30) Datos de prioridad:

0405607 25 Mayo 2004 (25.05.2004) EP

(71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores; y

(76) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): DIAZ
MARTIN, Juan Antonio [ES/ES]; C/Colombia, 30-5^a izda,
E-28016 Madrid (ES). JIMENEZ BARGUENO, Maria
Dolores [ES/ES]; Paseo de la Chopera n° 102, E-28100
Alcobendas (ES).

(74) Agente: GUILLAUME, Geneviève; Sanofi-Aventis, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra
cosa, para todo tipo de protección nacional disponible):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra
cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de
las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las
modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice
regular del Boletín PCT.

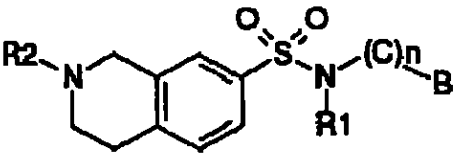
(54) Título: DERIVADOS DE TETRAHIDROISOQUINOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN
EN TERAPÉUTICA

(57) Resumen: Compuesto que responde a la fórmula (I) en la que n puede tomar un valor de 1 a 6 ; -(C)n- representa un
grupo alquilideno C₁₋₆, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes; R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo
alquilo C₁₋₆, R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con
1 a 4 sustituyentes, B representa NR3R4, R3 y R4 representan, independientemente del otro, un grupo alquilo C₁₋₆, un
átomo de hidrógeno, o R3 y R4 representan juntos un grupo alquilideno C₁₋₆, un grupo alquenilideno C₂₋₆, un grupo
alquilideno C₁₋₃-O-alquilideno C₁₋₃, o un grupo alquilideno C₁₋₃-N(R5)-alquilideno C₁₋₃, donde R5 representa un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ o alquilcarbonilo C₁₋₆, pudiendo estos grupos alquilo C₁₋₃ y alquilcarbonilo C₁₋₆ estar
sustituidos, o un aminociclo, unido por un carbono al grupo -NR1-(C)n-, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina,
piperidina o morfolino, estando los grupos R3, R4, así como el aminociclo opcionalmente sustituidos y el átomo de
nitrógeno opcionalmente sustituido. Aplicación en terapéutica.

DERIVADOS DE TETRAHIDR IS QUIN LILSULF NAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene por objeto derivados de sulfonamidas, sus preparaciones y sus aplicaciones en terapéutica, en especial, en el tratamiento de los trastornos que presentan una mejoría por modulación del receptor H₃ de la histamina, tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades del sistema nervioso central, tales como los trastornos de la vigilia y del sueño.

En consecuencia la presente invención tiene como primer objeto los compuestos que responden a la fórmula I:



10

en la cual:

n puede tomar un valor de 1 a 6;

-(C)n- representa un grupo alquilideno-C₁₋₆, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nítro, ciano, amino, monoalquilamino-C₁₋₃, dialquilamino-C₂₋₆ o alcoxi-C₁₋₃;

15

R₁ representa

- Un átomo de hidrógeno
- Un grupo alquilo-C₁₋₆

R₂ representa

20

- Un átomo de hidrógeno,
- Un grupo alquilo-C₁₋₆ o cicloalquilo-C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nítro, ciano, amino, monoalquilamino-C₁₋₃, dialquilamino-C₂₋₆, perhalogenoalquilo-C₁₋₂, halogenoalquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₆, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando el arilo opcionalmente sustituido, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nítro, ciano, amino, monoalquilamino-C₁₋₃, dialquilamino-C₂₋₆, alquilo-C₁₋₃, perhalogenoalquilo-C₁₋₂, halogenoalquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃ o un grupo alquilidendloxi-C₁₋₃;

25

B representa

30

- NR₃R₄,
- R₃ y R₄ representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo-C₁₋₆, un átomo de hidrógeno; o

- R_3 y R_4 representan juntos, un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , un grupo alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} , o un grupo alquilideno- C_{1-3} -N(R_8)-alquilideno- C_{1-3} , donde R_8 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 hidroxí, alcoxi- C_{1-3} , nitro, ciano o amino; o

• un aminociclo, unido por medio de un carbono al grupo -NR₁-(C)_n-, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina; estando los grupos R_3 , R_4 , así como el aminociclo sustituidos, opcionalmente, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un bencilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, 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 sustituido, opcionalmente, con un alquilo- C_{1-3} .

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

- C_{x-z} , una cadena carbonada que puede tener de x a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} 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_{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, terbutilo, etc; el término alquilideno- C_{x-y} designa un grupo alquilo- C_{x-y} , lineal o ramificado, bivalente; el término alquenilideno- C_{2-6} designa un grupo alquilo- C_{x-y} , insaturado, lineal o ramificado, bivalente;

- alcoxi- C_{x-y} , un grupo alquiloxi de cadena alifática saturada, lineal o ramificada, que comprende de x a y átomos de carbono;

- átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- monoalquilamino- C_{1-3} , un amino mono sustituido con un grupo alquilo- C_{1-3} ;

- dialquilamino- C_{2-6} , un amino bisustituido con dos grupos alquilo- C_{1-3} ;

- perhalogenoalquilo- C_{1-3} , un grupo alquilo- C_{1-3} en el cual todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de halógeno;

- halogenoalquilo- C_{1-3} , un grupo alquilo- C_{1-3} en el cual, al menos un átomo de hidrógeno, está sustituido por un átomo de halógeno.

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

Los compuestos de fórmula general I pueden presentarse en forma de bases libres o de sales de adición con ácidos, que también forman parte de la invención. Estas sales,

20 28

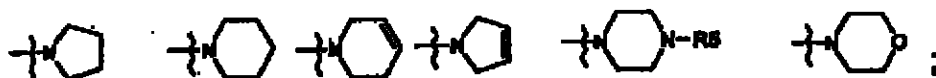
conformes a la presente invención, comprenden las sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero también las sales con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula I. Estas sales pueden prepararse, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por reacción del compuesto de fórmula I en forma de base, con ácido, en un disolvente apropiado, tal como una disolución alcohólica o un disolvente orgánico, y posterior separación del medio que lo contiene por evaporación del disolvente o por filtración.

Los compuestos de fórmula I también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

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 hidroxí, o una amina durante una síntesis, y por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. En *"Protective groups in Organic Synthesis 3^a Ed."*, Greene y Wuts (*John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999*) se dan ejemplos de grupos protectores, así como de métodos de protección y de desprotección.

La presente invención tiene también por objeto los compuestos elegidos entre los subgrupos siguientes, en los cuales:

- n es igual a 2, 3 ó 4; y/o
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-2} ; y/o
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o cicloalquilo- C_{3-6} , opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un grupo cicloalquilo- C_{3-6} , perhalogenoalquilo- C_{1-2} , halogenoalquilo- C_{1-3} o alcoxi- C_{1-3} ; estando el fenilo sustituido, opcionalmente, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nitro, ciano, amino, monoalquilamino- C_{1-3} , dialquilamino- C_{2-6} , alquilo- C_{1-3} , perhalogenoalquilo- C_{1-2} , halogenoalquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} o un grupo alquilidendioxi- C_{1-3} ; y/o
- B representa
 - NR_3R_4 ,
 - R_3 y R_4 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo- C_{1-4} ; o
 - cuando R_3 y R_4 representan juntos un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} , o alquilideno- C_{1-3} -N(R_5)-alquilideno- C_{1-3} , B representa un grupo:

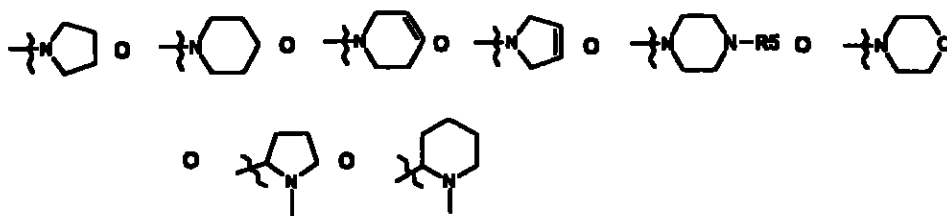


o

- un aminociclo unido por un carbono al grupo $-NR_1-(C)_n$, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina;

- 5 estando los grupos R_3 , R_4 y R_5 , así como también el aminociclo opcionalmente sustituidos; y más específicamente, el subgrupo donde, simultáneamente, n , R_1 , R_2 y B son tales como se han definido anteriormente.

- 10 Más particularmente, cuando B representa NR_3R_4 y R_3 y R_4 forman juntos un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} o alquilideno- C_{1-3} - $N(R_5)$ -alquilideno- C_{1-3} , o cuando B representa un aminociclo, entonces B se elige entre los grupos siguientes:



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

1. N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 15 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;
- 20 6. 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
7. 2-(ciclohexilmetil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 25 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;
- 30 10. N-[3-(dietilamino)propil]-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

30 30

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;
- 5 13. N-[3-(2,5-dihidro-1H-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;
- 15 15. (+/-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 10 16. N-[3-(2,5-dihidro-1H-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;
- 15 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;
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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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

5

33. (+/-)-2-(3-metoxi-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

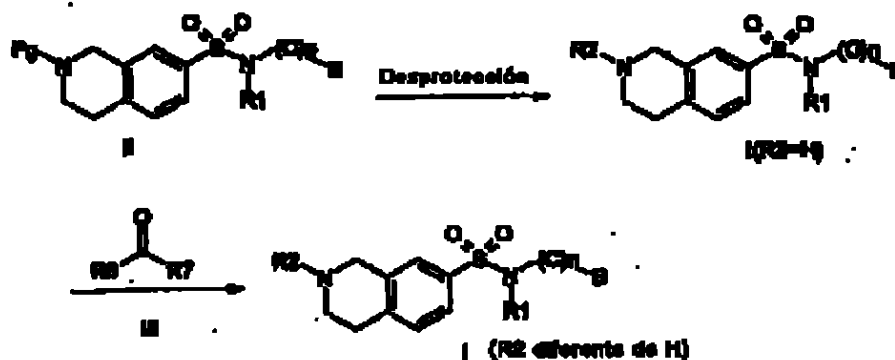
y

34. (+/-)-2-(3,5-dimetil-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida.

10

La presente invención tiene como segundo objeto, procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I conformes a la invención.

De esta forma, los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el esquema 1.



15

De acuerdo con el procedimiento del esquema 1, los compuestos de fórmula I, en la cual R_2 es diferente de un átomo de hidrógeno, se preparan por amino-reducción, haciendo reaccionar una amina secundaria de fórmula I, en la cual R_2 representa H, con un aldehído o una cetona de fórmula III, donde R_6 y R_7 , después de la reacción, forman juntos R_2 tal como se ha definido en la fórmula I. Los compuestos de fórmula I, donde R_2 representa un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse por desprotección de los compuestos de fórmula II, de acuerdo con métodos clásicos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II, cuando Pg es un grupo trifluoroacetilo, pueden ser desprotegidos 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

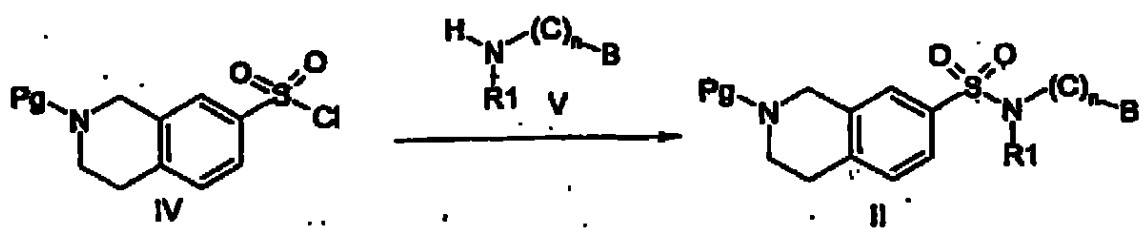
20

25

ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente prótico o aprótico, tal como agua, metanol, 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.

5 Los compuestos de partida de fórmula II pueden prepararse de acuerdo con el esquema 2, o pueden sintetizarse por métodos clásicos, conocidos por el experto en la técnica.

Esquema 2

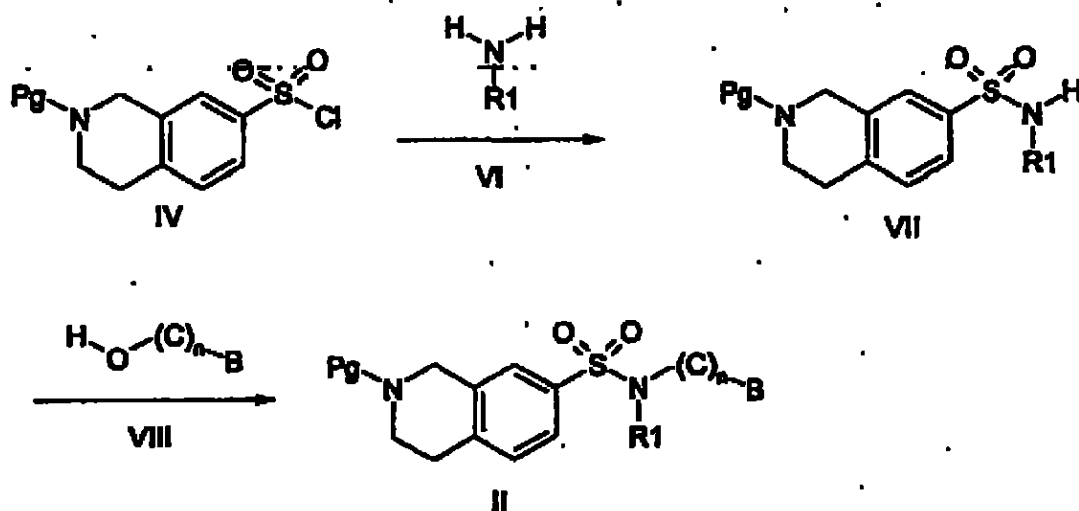


10 De acuerdo con este esquema, los compuestos de fórmula II, en la cual n, R₁ y B son tales como se han definido en la fórmula I, pueden prepararse por reacción de una amina de fórmula V, en la cual R₁ y B son tales como se han definido en la fórmula I, con un cloruro de sulfonilo de fórmula IV, en la cual Pg representa un grupo protector apropiado, tal como por ejemplo, una trifluoroacetamida, para formar un derivado de tipo sulfonamida de fórmula II, de acuerdo con métodos clásicos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, puede realizarse la reacción en un disolvente prótico o aprótico, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, la N,N-dimetilformamida, acetronitrilo 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, 15 disisopropiletilamina o trietilamina.

20

Alternativamente, los compuestos de fórmula II pueden prepararse por una reacción de tipo Mitsunobu, de acuerdo con el esquema 3.

Esquema 3

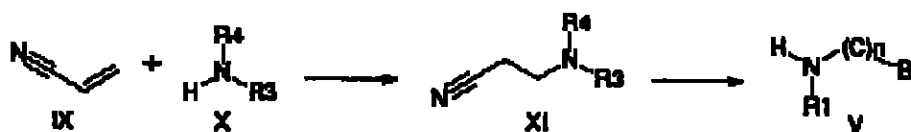


- De acuerdo con esta alternativa, se hace reaccionar una sulfonamida de fórmula VII, en la cual R₁ es tal como se ha definido en la fórmula I, con un amino-alcohol de fórmula VIII, en la cual n y B son tales como se han definido anteriormente. La reacción puede realizarse de la forma habitual, en presencia de reactivos de Mitsunobu tal como un azoderivado, por ejemplo, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato, dterbutilazodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o la N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y una fosfina, por ejemplo, trietilfosfina 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 cual R₁ es tal como se ha definido en la fórmula I, puede prepararse por reacción de una amina de fórmula VI, en la cual R₁ es tal como se ha definido en la fórmula I, con un cloruro de sulfonilo de fórmula IV, en la cual Pg representa un grupo protector apropiado tal como, por ejemplo, una trifluoroacetamida, de acuerdo con métodos clásicos conocidos por el experto en la técnica, 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 comercialmente, pueden sintetizarse por métodos clásicos, conocidos por el experto en la técnica, o se conocen en la bibliografía.

Por ejemplo, las diaminas de fórmula V, en la cual n es igual a 3, pueden prepararse de acuerdo con el esquema 4.

Esquema 4

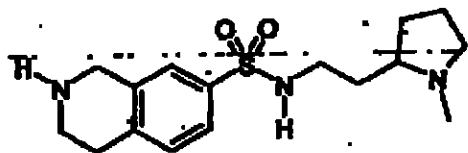


De acuerdo con este procedimiento, los compuestos de fórmula V, en la cual n es
 5 igual a 3, R₁ representa un átomo de hidrógeno y B representa un grupo amino, pueden prepararse por reacción de adición de una amina de fórmula X, en la cual R₃ y R₄ son tales como se han definido anteriormente, con acrilonitrilo de fórmula IX, para formar un derivado de tipo aminonitrilo de fórmula XI, de acuerdo con métodos clásicos conocidos por el experto en la técnica, seguida de una reducción del nitrilo. La reducción puede
 10 realizarse de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de hidruro de diisobutilaluminio, a una temperatura comprendida entre -70 °C y 40 °C, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, tolueno o una mezcla de estos disolventes; la reducción también puede realizarse en presencia de un reductor tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como platino, paladio o Níquel de Raney, en
 15 un disolvente tal como metanol o acetato de etilo, para dar el compuesto de fórmula V, en la cual n es igual a 3, R₁ representa un átomo de hidrógeno, y B representa un grupo amino. Los compuestos de fórmula V, en la cual R₁ representa un grupo alquilo-C₁₋₆, pueden prepararse por alquilación del compuesto de fórmula V obtenido anteriormente, de acuerdo con métodos clásicos, conocidos por el experto en la técnica.

20 La presente invención tiene también como objeto los compuestos de fórmula II, cuando Pg representa un grupo protector o un átomo de hidrógeno, como intermedios para la preparación del compuesto de fórmula I.

Los ejemplos siguientes ilustran los procedimientos y técnicas apropiados para la preparación de esta invención, sin que por ello se limite el alcance de la reivindicación.

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



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

30 Se agita durante la noche a temperatura ambiente, una disolución de 5,00 g (0,015 moles) de cloruro de 2-(2,2,2- trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonilo, y

5 34

2,00 g (0,015 moles) de (+/-)-2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina, en 50 ml de diclorometano. La disolución se concentra a sequedad. Se purifica el sólido formado por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (97:3) empleada como eluyente, para dar 4,30 g del producto deseado, en forma de un sólido blanco.

Rdt: 62%

P.F. = amorfo

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

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

Rdt: (65%)

P.F. = 209-212°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,9 (1H, t), 7,7 (2H, d), 7,5 (1H, d), 4,3 (2H, s), 3,6 (5H, m), 3,1 (3H, m), 2,9 (2H, m), 2,7 (3H, m), 2,1 (1H, m), 1,9 (3H, m), 1,6 (2H, m), 2,7 (3H, s); 2,9 (2H, t).

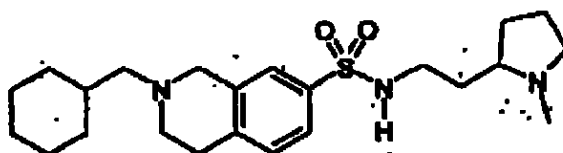
1.3- Clorhidrato de (+) o (-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

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 del clorhidrato de (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida se realiza con un sistema HPLC preparativo PROCHROM LC50, con una fase estacionaria CHIRALPCK AD y 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 en la fase quiral de 99,67% y 4,89 g del producto levógiro, en forma de polvo blanco, con una pureza enantiomérica en la fase quiral de 99,48%. Los dos productos se transforman en su correspondiente clorhidrato, por tratamiento con isopropanol saturado en cloruro de hidrógeno.

Enantiómero dextrógiro: P.F.: = 114-117°C; $[\alpha]_D^{20} = +16$ (c = 0,5, metanol)

Enantiómero levógiro: P.F. = 115-117°C; $[\alpha]_D^{20} = -16$ (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]



Se agregan a una disolución de 2,02 g (0,0063 moles) de (+/-)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamido-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil] y 0,70 g (0,0063 moles) de ciclohexanocarboxaldehído en 100 ml de metanol, 0,32 g (0,0003 moles) de paladio sobre carbón 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. El aceite bruto obtenido (2,90 g) se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) empleada como eluyente. Se obtiene el producto deseado (1,62 g; 62%) en forma de un aceite.

El aceite precedente se disuelve en 20 ml de etanol, luego, se agregan 0,77 g (0,0086 moles) 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

Rdt: 86%

P.F. = 142-147°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,5 (2H, m), 7,29 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,35 (2H, m), 3,1 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,8 (2H, s), 2,7 (1H, m), 2,6 (3H, s), 2,5 (2H, m), 2,1-1,4 (13H, m), 1,15 (4H, m), 0,8 (2H, m).

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

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

Rdt: 20%

P.F. = 134-140°C

[α]_D²⁰ = +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

De acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 2, con 1,00 g (0,0031 moles) de (-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida y

0,35 g (0,0031 moles) de ciclohexanocarboxaldehído en 50 ml de metanol como producto de partida, se obtienen 0,90 g de base, que se transforma en el correspondiente dioxalato hidrato como un sólido blanco.

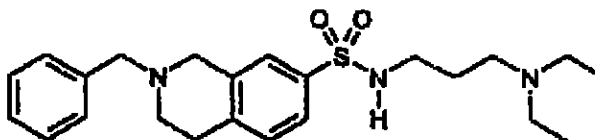
Rdt: 27%

5

P.F. = 133-138°C

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

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



10

5.1- Clorhidrato de N-[2-(3-dietilamino-propilo)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, una disolución de 1,00 g (0,0031 moles) de cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y 0,61 g (0,0047 moles) de N,N-dietil-N-aminopropilamina, en 25 ml de diclorometano. 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.

15

Rdt: 97 %

P.F. = aceite

20

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

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

25

30

Rdt: 67%

P.F. = aceite

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

Se agregan a una suspensión de 0,45 g (0,0014 moles) de N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7- sulfonamida y 0,149 g (0,0014 moles) de benzaldehído en 12 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de ácido acético. La suspensión se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se agregan 0,14 g (0,0021 moles) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se agita durante la noche. Se concentra a sequedad, y el resto 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. Se reúnen las fases orgánicas, 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) empleada como eluyente. Se obtiene el producto deseado (0,13 g; 22%) en forma de un aceite.

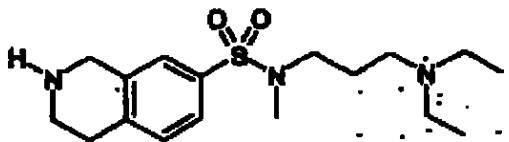
El aceite precedente se disuelve en 5 ml de etanol, y luego se agregan 0,06 g (0,0007 moles) de ácido oxálico, disueltos en 5 ml de etanol. El precipitado se filtra y se lava con etanol frío. Se obtienen 0,12 g del producto deseado como un sólido blanco.

Rdt: 63%

P.F. = 91-103°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) 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- Clorhidrato de N-[3-(dietilamino)propil]-N-metil- 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida



6.1- N-[2-(3-Dietilamino-propilo)-N-metil-2-(2,2,2- trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida

Se agregan a una disolución de 0,91 g (0,0021 moles) de N-[2-(3-dietilamino-propilo)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida (obtenida de acuerdo con el método descrito en la etapa 5.1 - del ejemplo 5) en 17 ml de dimetilformamida, enfriada a 0°C, 0,09 g (0,0022 moles) de una dispersión de hidruro de sodio (60%) en un aceite mineral. La mezcla se agita durante una hora y se agregan 0,60 g (0,0042 moles) de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, y la disolución se concentra a sequedad. El resto se trata con agua. Se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El aceite obtenido después de la filtración y evaporación del disolvente, se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, con una mezcla de diclorometano/ metanol (95:5) empleada como eluyente, para

dar 0,31 g del producto deseado en forma de un aceite.

Rdt: 34%

P.F. = aceite

5 **6.2- N-[2-(3-Dietilamino-propilo)-N-metil-1,2,3,4- tetrahydroisoquinolin-7- sulfonamida**

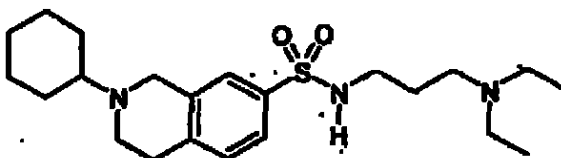
Se calienta durante doce horas a 60 °C una disolución de 0,20 g (0,00046 moles) de N-[2-(3-Dietilamino-propil)-N-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7- sulfonamida disueltos en 10 ml de metanol saturado de cloruro de hidrógeno. La disolución se concentra a sequedad y el resto se trata con agua. Se extrae la fase acuosa
10 varias veces con éter etílico. Se reúnen las fases orgánicas, 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.

Rdt: 12%

P.F. = aceite

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

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



20 Se agregan a una suspensión de 1,70 g (0,0050 moles) de N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7- sulfonamida (obtenida de acuerdo con el método descrito en la etapa 3.2 - del ejemplo 3), y 0,98 g (0,0014 moles) de ciclohexanona en 50 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de ácido acético. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, y se agregan 0,47 g (0,0075 moles) de
25 cianoborohidruro de sodio. La mezcla se agita durante la noche. Se concentra a sequedad. El resto 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. Se reúnen las fases orgánicas 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)
30 empleada como eluyente. El producto deseado (0,22 g; 11%) se obtiene en forma de un aceite.

El aceite precedente se disuelve en 5 ml de etanol, luego se agrega una disolución de 0,11 g (0,0012 moles) 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.

Rdt: 97%

P.F. = 76-83°C

5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 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

10 Se agregan a 0 °C a una disolución de 1,00 g (0,0014 moles) de pirrolina en metanol, 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.

Rdt: 93%

15 P.F. = aceite

8.2-1-(3-aminopropil)pirrolina

Se agregan a una disolución de 1,00 g (0,0089 moles) de 1-(2-cianoetil)pirrolina en 20 ml de diclorometano, 0,024 g de hidruro de diisobutilaluminio 1M en tolueno. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se trata con sulfato de sodio decahidrato. 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.

Rdt: 97%

P.F. = aceite

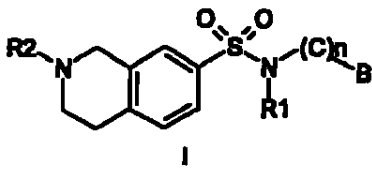
25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3Cl) δ (ppm): 5,75 (2H, s), 3,47 (4H, s), 2,75 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,69 (2H, q).

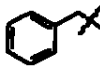
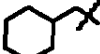
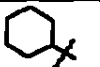
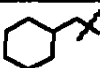
La siguiente tabla ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. Los microanálisis elementales y los espectros RMN, IR o de masa confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

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

40
41

Tabla 1



N°	R2	(C)n-	R1	B	P.F. (°C)	sal
1.	H	-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	97-102	Clorhidrato
2.	H	-(CH2)2-	H		209-212	Clorhidrato
3.	CH3	-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	58-62	Oxalato
4.	H	-(CH2)2-	CH3	-N(C2H5)2	amorfo	Clorhidrato
5.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	81-95	Oxalato
6.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	98-103	Oxalato
7.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	144-147	Oxalato
8.	H	-(CH2)2-	H		85-70	Clorhidrato
9.	H	-(CH2)2-	H		>250	Clorhidrato
10.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	54-59	Oxalato
11.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	109-115	Oxalato
12.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	89-95	Oxalato
13.	H	-(CH2)2-	H		228-231	Clorhidrato
14.		-(CH2)2-	H	-N(C2H5)2	55-60	Oxalato
15.		-(CH2)2-	H		142-148	Oxalato
16.	-CH3	-(CH2)2-	H		99-104	Oxalato
17.	H	-(CH2)2-	H		244-249	Clorhidrato

N°	R2	-(C)n-	R1	B	P.F. (°C)	sal
18.	H	-(CH ₂) ₃ -	H		237-241	Clorhidrato
19.	H	-(CH ₂) ₃ -	H		238-245	Clorhidrato
20.	H	-(CH ₂) ₃ -	H	-N (CH ₃) ₂	230-234	Clorhidrato
21.		-(CH ₂) ₃ -	H		130-141	Oxalato
22.		-(CH ₂) ₃ -	H		50-60	Oxalato
23.		-(CH ₂) ₃ -	H		77-82	Oxalato
24.		-(CH ₂) ₃ -	H		103-110	Oxalato
25.		-(CH ₂) ₃ -	H		106-109	Oxalato
26.	H	-(CH ₂) ₃ -	H		114-117	Clorhidrato
27.	H	-(CH ₂) ₃ -	H		115-117	Clorhidrato
28.		-(CH ₂) ₃ -	H		134-140	Oxalato
29.		-(CH ₂) ₃ -	H		133-138	Oxalato
30.		-(CH ₂) ₃ -	H		86-110	Oxalato
31.		-(CH ₂) ₃ -	H		87-90	Oxalato
32.		-(CH ₂) ₃ -	H		86-77	Oxalato
33.		-(CH ₂) ₃ -	H		80-107	Oxalato
34.		-(CH ₂) ₃ -	H		121-125	Oxalato

43 423

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

Más particularmente, los compuestos de la invención son antagonistas del receptor de la histamina de tipo H_3 . Los receptores de tipo H_3 son conocidos por el experto en la técnica, y su interés en terapéutica ha sido descrito en la bibliografía ("Histamine H_3 receptor antagonists" Exp. Opinion Ther. Patents (2000) 10 (7): 1045-1055).

De esta forma, los compuestos de la invención de fórmula I han sido sometidos a una prueba de afinidad *in vitro* sobre el receptor nativo de la histamina de tipo H_3 en una preparación membranaria de cerebro de rata adulta por enlace específico de [3H]-N- α -metilhistamina con este receptor, de acuerdo con 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_i de los compuestos de la invención frente a los receptores H_3 se sitúan entre 0,1 nM y 5,0 μ M, más particularmente, la (+/-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (compuesto 15; Tabla 1) presenta una K_i de 0,3 nM.

Los compuestos de la invención de fórmula I han sido sometidos también a una prueba de formación de AMPc, sobre el receptor humano de la histamina de tipo H_3 transfectado en células CHO, por inhibición del agonismo provocado por el enlace específico de R- α -metilhistamina con este receptor, de acuerdo con los métodos descritos por Lovenberg, T.W. et al. en J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 771-778(2000).

Las CI_{50} de los compuestos de la invención frente a los receptores H_3 se sitúan entre 0,1 nM y 5,0 μ M.

A título de ejemplo, el compuesto 15, incluido en la tabla 1, presenta una CI_{50} <10 nM, utilizando un kit EIA (Amersham) para medir la formación de AMPc, sobre el receptor humano de la histamina de tipo H_3 transfectado en células CHO, por la inhibición del agonismo provocado por el enlace específico de R- α -metilhistamina con este receptor.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad selectiva del receptor de la histamina de tipo H_3 . Efectivamente, los compuestos presentan una K_i superior a 7,0 μ M en la prueba de afinidad *in vitro* sobre el receptor nativo de la histamina de tipo H_1 en una preparación membranaria de cerebro de rata adulta por el enlace específico de [3H]-pirilamina con este receptor, de acuerdo con el método descrito por Liu Y.Q. et al. en, J. Pharmacol. Exp. Ther. 268, 959 (1994).

Por otra parte, los compuestos de la invención de fórmula I han sido objeto de pruebas *in vivo* que muestran su aptitud para reducir la ingestión de comida en la rata en

ayuno de 24 h.

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

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

Cada hora, durante 6 horas, se mide la cantidad de comida ingerida por la rata.

Se ha demostrado que las DA₅₀ (mg/kg i.p. o p.o.) de los compuestos de la invención frente a la ingestión de comida 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 un 54% la ingestión de comida durante la primera hora después de la administración de 10 mg/kg del producto, por vía i.p.

Los resultados de las pruebas muestran que los compuestos de la invención permiten reducir la ingestión de comida en el animal. De esta forma, permiten controlar el aumento de peso, tratar la obesidad o ayudar a la pérdida de peso, en el animal, pero también en el ser humano.

De esta forma, de acuerdo con otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal de adición de este último con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también con un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula I.

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, especialmente, en el tratamiento de las patologías en las cuales un antagonista del receptor de la histamina de tipo H₃ aporta un beneficio terapéutico. En especial, dichas patologías son la obesidad y la diabetes. También, estos compuestos pueden emplearse en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central tales como los trastornos de la vigilia y del sueño, la narcolepsia, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la enfermedad de Parkinson, los trastornos de la atención en el niño hiperquinético, los trastornos de la memoria y del aprendizaje, la epilepsia, la esquizofrenia, los trastornos cognitivos moderados, la depresión y la ansiedad. Los estados de depresión y de ansiedad comprenden, por ejemplo, las ansiedades de tipo anticipatorio (antes de una intervención quirúrgica, antes de un tratamiento dental, etc.), la ansiedad causada por la dependencia o la abstinencia de alcohol, de droga, la manía, los desórdenes afectivos estacionales, las

24/10
2/5

migrañas y las náuseas. También pueden utilizarse en el tratamiento de las disfunciones sexuales, de los vértigos y de la enfermedad del viajero.

La utilización de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías antes mencionadas forma parte integrante de la invención.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto de acuerdo con la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto 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 antes mencionado, o su sal, solvato o hidrato eventual, puede ser administrado en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades anteriormente mencionados.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como los comprimidos, las cápsulas de gelatina blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, 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 objeto 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 y por día. Cada dosis unitaria puede contener de 0,1 a 1.000 mg, preferentemente, de 1 a 500 mg, de principio activo en combinación con un excipiente farmacéutico. Esta dosis unitaria puede ser administrada 1 a 5 veces por día de manera que se administre una dosificación diaria de 0,5 a 5.000 mg, preferentemente, de 1 a 2.500 mg.

Pueden haber casos particulares en los cuales sean apropiadas dosis más elevadas o más bajas. Dichas dosis también pertenecen a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente será determinada por el médico

46 45
~~46~~

de acuerdo con el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

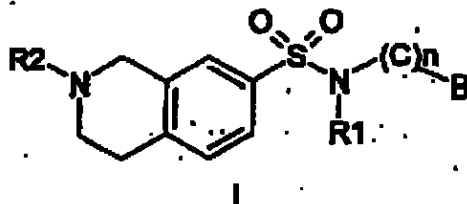
A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto de acuerdo con la invención:

	Compuesto de acuerdo con la invención	50,0 mg
5	Manitol	223,75 mg
	Croscaramelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la cual:

5 n puede tomar un valor de 1 a 6;

- (C)_n- representa un grupo alquilideno-C₁₋₆, 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 o alcoxi-C₁₋₃;

R₁ representa

- 10 • Un átomo de hidrógeno
 • Un grupo alquilo-C₁₋₆

R₂ representa

- Un átomo de hidrógeno,
 • 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, perhalogenoalquilo-C₁₋₂, halogenoalquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₆, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando el arilo opcionalmente sustituido, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de
 15 halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino-C₁₋₃, dialquilamino-C₂₋₆, alquilo-C₁₋₃, perhalogenoalquilo-C₁₋₂, halogenoalquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxi-C₁₋₃;

B representa

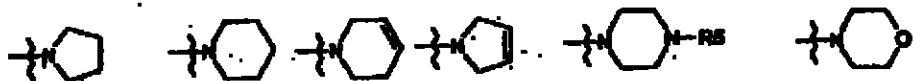
- NR₃R₄,
 25 - R₃ y R₄ representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo-C₁₋₆, un átomo de hidrógeno; o
 - R₃ y R₄ representan juntos, un grupo alquilideno-C₁₋₆, un grupo alquenilideno-C₂₋₆, un grupo alquilideno-C₁₋₃-O-alquilideno-C₁₋₃, o un grupo alquilideno-C₁₋₃-N(R₅)-alquilideno-C₁₋₃, donde R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₃ o alquilcarbonilo-C₁₋₆, pudiendo estar estos grupos alquilo-C₁₋₃ y alquilcarbonilo-C₁₋₆
 30 sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi-C₁₋₃, nitro, ciano o amino; o

- un aminociclo, unido por medio de un carbono al grupo $-NR_1-(C)_n-$, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina;

estando los grupos R_3 , R_4 , así como el aminociclo sustituidos, opcionalmente, 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 sustituido, opcionalmente, con un alquilo- C_{1-3} , en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

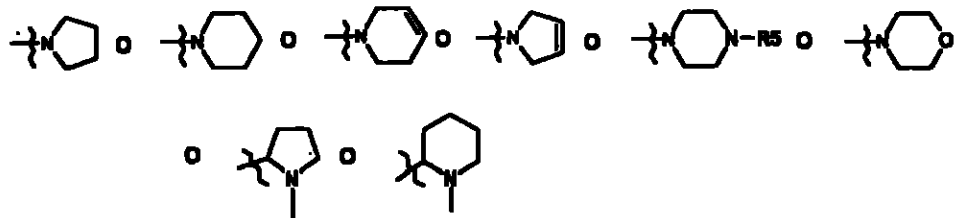
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque:

- n es igual a 2, 3 ó 4; y
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-2} ; y
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o cicloalquilo- C_{5-6} , opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un grupo cicloalquilo- C_{3-6} , perhalogenoalquilo- C_{1-2} , halogenoalquilo- C_{1-3} o alcoxi- C_{1-3} ; estando el fenilo sustituido, opcionalmente, 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} , alcoxi- C_{1-3} o un grupo alquilendioxio- C_{1-3} ; y
- B representa
 - NR_3R_4 ,
- R_3 y R_4 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo- C_{1-4} ; o
- cuando R_3 y R_4 representan juntos un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} , o alquilideno- C_{1-3} -N(R_5)-alquilideno- C_{1-3} , B representa un grupo:



- o un aminociclo unido por un carbono al grupo $-NR_1-(C)_n$, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina; estando los grupos R_3 , R_4 y R_5 así como el aminociclo opcionalmente sustituidos; en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque cuando B representa NR_3R_4 y R_3 y R_4 forman juntos un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} o alquilideno- C_{1-3} -N(R_5)-alquilideno- C_{1-3} , o cuando B representa un aminociclo, entonces B se elige entre los grupos siguientes:



4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 caracterizado porque consiste en:

- N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- 5 • (+/-)-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;
- 2-bencil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-
- 10 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;
- 15 • (+/-)-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-
- 20 sulfonamida;
- N-[3-(dietilamino)propil]-2-(2-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(dietilamino)propil]-2-(3-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 25 • 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-
- 30 tetrahidroisoquinolin-7- sulfonamida;
- N-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)propil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-

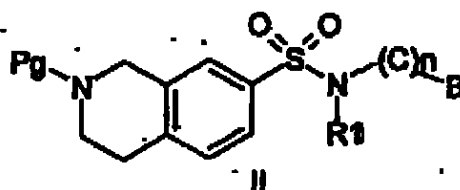
sulfonamida;

- N-[3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-

sulfonamida;

- N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- 5 • N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- 2-(ciclohexilmetil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+/-)-2-(ciclopropilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-
- 10 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;
- 15 • (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-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;
- (-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-
- 20 sulfonamida;
- (+)-2-(ciclohexilmetil)-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;
- 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-
- tetrahidro-isoquinolin-7- sulfonamida
- (+/-)-2-(2-metil-butil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-
- 30 tetrahidroisoquinolin-7- sulfonamida
- (+/-)-2-(3-metoxi-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-
- isoquinolin-7- sulfonamida
- (+/-)-2-(3,5-dimetil-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-
- tetrahidroisoquinolin-7- sulfonamida.

35 5. Compuesto de fórmula II:



en la cual Pg representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector y, B y R₁ son tales como se han definido en la reivindicación 1.

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

7. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con 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.

8. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con 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 vigilia y del sueño, de la narcolepsia, de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias, de la enfermedad de Parkinson, de los trastornos de la atención en el niño hiperquinético, de los trastornos de la memoria y del aprendizaje, de la epilepsia, de la esquizofrenia, de los trastornos cognitivos moderados, de la depresión, de la ansiedad, de las disfunciones sexuales, de los vértigos y de la enfermedad del viajero.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR2005/001279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D217/02 C07D217/04 C07D217/06 C07D401/12 C07D405/06
C07D409/06 A61K31/4725 A61K31/472 A61K31/496 A61K31/5377
A61P3/04 A61P3/10 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/055848 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; YURA, TAKESHI; MOGI, MUNETO; IKEGAMI, YUKA;) 10 July 2003 (2003-07-10) composé intermédiaire 'IV' à la page 15 combiné avec les définitions de R4/R5 de l'exemple 87; page 30; revendication 1	1,2,5,6
X	WO 2004/019935 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 11 March 2004 (2004-03-11)	5
Y	5ème composé à la page 100; revendications 1,14,17,20,23	1-8
Y	WO 02/076925 A (ELI LILLY AND COMPANY; BEAVERS, LISA, SELSAM; GADSKI, ROBERT, ALAN; HI) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1, lignes 19-22; composé 250; tableau 2; revendications 1,5,7,12-15,21,22	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2005

Date of mailing of the international search report

21/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 8018 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hanisch, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/001279

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055848	A	10-07-2003	AU 2002358700 A1	15-07-2003
			CA 2469967 A1	10-07-2003
			EP 1461311 A2	29-09-2004
			JP 2005513154 T	12-05-2005
			US 2005154230 A1	14-07-2005
WO 2004019935	A	11-03-2004	AU 2003255259 A1	19-03-2004
			BR 0313923 A	12-07-2005
			CA 2496580 A1	11-03-2004
			EP 1539141 A1	15-06-2005
WO 02076925	A	03-10-2002	CA 2441080 A1	03-10-2002
			EP 1379493 A2	14-01-2004
			JP 2004532834 T	28-10-2004

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

27 SEP. 2006

Destinataire :

GUILLAUME, Geneviève
Sanofi-Aventis
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

22.09.2006

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
SSL0228/GUG

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR2005/001279

Date du dépôt international (jour/mois/année)
24.05.2005

Date de priorité (jour/mois/année)
25.05.2004

Déposant
SANOFI-AVENTIS

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport préliminaire international sur la brevetabilité pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.
4. NOTIFICATION IMPORTANTE

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport préliminaire international sur la brevetabilité. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen
préliminaire international



Office européen des brevets
D-60298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 spru d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Gallego, Antonio

Tel. +49 89 2399-6102



nlw -> GUG

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEAA/16	
Demande internationale No. PCT/FR2005/001279	Date du dépôt international (jour/mois/année) 24.05.2005	Date de priorité (jour/mois/année) 25.05.2004
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D217/02		
Déposant SANOFI-AVENTIS		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☒ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 4 feuilles, définies comme suit : ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listing de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listing de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).		
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 23.03.2006	Date d'achèvement du présent rapport 22.09.2006	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80299 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tlx 623656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Hanisch, Inken N° de téléphone +49 89 2399-7880 	

8556

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2005/001279

**Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la
possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-8
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-8
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application Industrielle	Oui:	Revendications	1-8
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Point V.

La présente notification fait mention des documents suivants cités dans le rapport de recherche:

- (A) WO 03055848
- (B) WO 2004019935
- (C) WO 02076925

Nouveauté

La présente demande remplit les conditions de nouveauté énoncées dans l'article 33(2) PCT par rapport aux composés divulgués dans (A)-(C). La partie commun avec les intermédiaires de la formule [IV] dans (A) peut être regardée comme une nouvelle sélection de cet état de la technique, l'intermédiaire du composé 87 dans (A) étant exclus par un disclaimer. En plus, apparemment les composés revendiqués diffèrent des composés de (B) à cause du groupement B et de (C) à cause du pont SO₂NR¹.

L'activité inventive

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut être considéré comme étant la mise à disposition de nouveaux composés utiles pour le traitement de l'obésité, du diabète etc.. grâce à la modification du récepteur histamine H3.

Le document (C), qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit des composés ayant l'activité désirée et dont diffèrent ceux qui font l'objet de la demande actuelle en ce qu'ils contiennent un pont SO₂NR¹ à la place du pont "O" divulgué par (C). Ni dans (C) ni dans (B), qui décrit des agents pour traiter l'obésité et le diabète qui contiennent le pont SO₂NR¹ mais toujours dans la combinaison avec "B" étant 3-indole, l'homme du métier trouverait une suggestion pour arriver directement aux composés actuels. Par conséquent, une activité inventive selon l'Article 33(3) PCT pourrait donc être accordée pour les composés revendiqués. L'activité désirée est montrée dans les pages 21 et 22.

atome d'halogène, un groupe hydroxy, C₁₋₃ alcoxy, nitro, cyano ou amino; ou

- un aminocycle, lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)_n-, choisi parmi aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine et morpholine ;

les groupes R₃, R₄, ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un phényle, un benzyle, un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, ou C₁₋₃ alcoxy ; et l'atome d'azote éventuellement substitué par un C₁₋₃ alkyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat,

à l'exclusion du composé dans lequel R₁ et R₂ représentent des atomes d'hydrogène, B représente un groupe diméthylamino et -(C)_n- représente un groupe éthyldène.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- n est égal à 2, 3 ou 4 ; et
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₂ alkyle; et
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle ou C₅₋₆ cycloalkyle éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un phényle, un groupe C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle ou C₁₋₃ alcoxy ; le phényle étant éventuellement substitués par 1 à 4 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, nitro, cyano, amino, C₁₋₃ monoalkylamino, C₂₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkyle, C₁₋₂ perhalogénoalkyle, C₁₋₃ halogénoalkyle, C₁₋₃ alcoxy ou un groupe C₁₋₃ alkylidènedioxy ; et
- B représente • NR₃R₄,

- R₃ et R₄ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁₋₄ alkyle; ou
- lorsque R₃ et R₄ représentant ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène, ou C₁₋₃ alkylidène-N(R₅)-C₁₋₃ alkylidène, B représente un groupe :



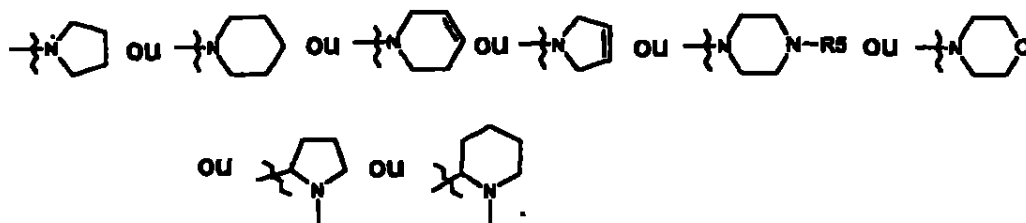
- ou un aminocycle lié par un carbone au groupe -NR₁-(C)_n-, choisi parmi aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine et

FEUILLE MODIFIÉE

58
59

morpholine; les groupes R3, R4 et R5 ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé selon la revendication 2 caractérisé en ce que lorsque B représente NR3R4 et R3 et R4 forment ensemble un groupe C₁₋₆ alkylidène, un groupe C₂₋₆ alkenylidène, C₁₋₃ alkylidène-O-C₁₋₃ alkylidène ou C₁₋₃ alkylidène-N(R5)-C₁₋₃ alkylidène ou lorsque B représente un aminocycle alors, B est choisi parmi les groupes suivants:



10

4. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3 caractérisé en ce qu'il consiste en le :

- N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 15 • N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(diéthylamino)propyl]-N-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 2-benzyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 2-(cyclopropylméthyl)-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 20 • 2-(cyclohexylméthyl)-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-N-[3-(2-méthylpiperidin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 25 • N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-isopropyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-(2-thiényleméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 30 • N-[3-(diéthylamino)propyl]-2-(3-thiényleméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;

FEUILLE MODIFIÉE

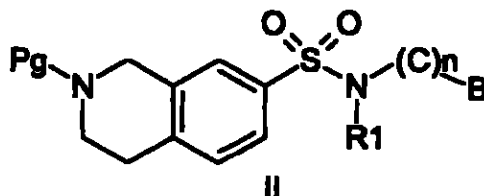
- 2-cyclohexyl-N-[3-(diéthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 5 • N-[3-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl]-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 10 • N-[3-(diméthylamino)propyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 2-(cyclohexylmethyl)-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-2-(cyclopropylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 15 • (+/-)-2-benzyl-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-2-(4-isopropylbenzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 20 • (+)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- (-)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide;
- 25 • (+)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide; et
- (-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 30 • (+/-)-2-(4-bromo-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- (+/-)-2-(2,5-diméthoxy-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- (+/-)-2-(2-méthyl-butyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide
- 35 • (+/-)-2-(3-méthoxy-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

FEUILLE MODIFIÉE

- (+/-)-2-(3,5-diméthyl-benzyl)-N-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-7-sulfonamide

5. Composé de formule II:

5



dans laquelle Pg représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur et -C)n - et R1 sont tels que définis dans la revendication 1, et B représente :

- NR3R4, où R3 et R4 sont tels que définis à la revendication 1
- ou un aminocycle lié par un carbone au groupe -NR1-(C)n-, choisi parmi aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine et morpholine ;

les groupes R3, R4, ainsi que l'aminocycle étant éventuellement substitués tel que défini à la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou son sel, solvat ou hydrate, et au moins un excipient pharmaceutique.

7. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou son sel, solvat ou hydrate, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'obésité et le diabète.

8. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou son sel, solvat ou hydrate, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies du système nerveux central telles que troubles de la vigilance et du sommeil, la narcolepsie, la maladie d'Alzheimer et autres démences, la maladie de Parkinson, les troubles de l'attention chez l'enfant hyperkinétique, les troubles de la mémoire et de l'apprentissage, l'épilepsie, la schizophrénie, les troubles cognitifs modérés, la dépression, l'anxiété, les dysfonctionnements sexuels, les vertiges et le mal des voyages.

FEUILLE MODIFIÉE

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL		Véase formulario PCT/PEA/416
Solicitud internacional nº PCT/FR2005/001279	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25.05.2004	
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV.C07D217/02			
Solicitante SANOFI-AVENTIS			

1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
2. Este INFORME comprende un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
- a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 7 hojas, descritas a continuación:
- ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
- ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.
- b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. ☒ presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:
- | | |
|--|---|
| ☒ Recuadro I | Base de la opinión |
| ☐ Recuadro II | Prioridad |
| ☐ Recuadro III | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ Recuadro IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ Recuadro VII | Defectos en la solicitud internacional |
| ☐ Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 23.03.2006	Fecha de terminación del presente informe 22.09.2006
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80289 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 apmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Hanisch, Inken  Número de teléfono: +49 89 2399-7880

63

Recuadro I. Base del informe

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base
- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ de una traducción de la solicitud internacional al idioma siguiente, que es el idioma de una traducción proporcionada con los fines de:
- ☐ la búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1.b))
- ☐ la publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ el examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, páginas:

1-24 como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, N°.:

1(parte) como se depositaron inicialmente

1(parte),2-8 recibida(s) el 27.03.2006 con carta de 23.03.2006

- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s) y/o tabla(s) relativa(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)

3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s)a la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N°
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s)a la lista de secuencias (*precisar*)

* En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1.	Declaración Novedad	Sí:	Reivindicaciones	1-8
		No:	Reivindicaciones	
	Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	1-8
		No:	Reivindicaciones	
	Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-8
		No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

Punto V

La presente notificación hace mención a los siguientes documentos citados en el informe de búsqueda

- (A) WO 03055848
- (B) WO 2004019935
- (C) WO 02076925

Novedad

La presente solicitud cumple las condiciones de novedad enunciadas en el artículo 33(2) PCT con relación a los compuestos divulgados en A)-(C). La parte común con los intermedios de la fórmula [IV] en (A) puede considerarse como una nueva selección de este estado de la técnica, estando excluido el intermedio del compuesto 87 en (A) por un disclaimer. Además, aparentemente los compuestos reivindicados difieren de los compuestos de (B) debido al agrupamiento B y de (C) debido al puente SO₂NR¹.

Actividad inventiva

El problema que pretende resolver la presente invención puede considerarse que es la puesta a disposición de nuevos compuestos útiles en el tratamiento de la obesidad, la diabetes, etc., gracias a la modificación del receptor histamina H3.

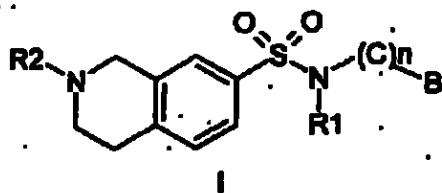
El documento (C), que se considera el estado de la técnica más próximo, describe compuestos que tienen la actividad deseada y por tanto difieren de los que son objeto de la solicitud actual en que contienen un puente SO₂NR' en lugar del puente "O" divulgado por (C). Ni en (C) ni en (B), que describen agentes para tratar la obesidad y la diabetes que contienen el puente SO₂NR' pero siempre siendo 3-indol en la combinación con "B". El experto en la materia encontraría una sugerencia para llegar directamente a los compuestos actuales. Por consiguiente, podría acordarse por tanto actividad inventiva para los compuestos reivindicados. La actividad deseada se muestra en las páginas 21 y 22.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

1. Compuesto de fórmula I:



en la cual:

5 n puede tomar un valor de 1 a 6;

-(C)n- representa un grupo alquilideno-C₁₋₆, 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 o alcoxi-C₁₋₃;

R₁ representa

- 10
- Un átomo de hidrógeno
 - Un grupo alquilo-C₁₋₆

R₂ representa

- 15
- Un átomo de hidrógeno,
 - 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, perhalogenoalquilo-C₁₋₂, halogenoalquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₆, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando el arilo opcionalmente sustituido, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de

20

halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino-C₁₋₃, dialquilamino-C₂₋₆, alquilo-C₁₋₃, perhalogenoalquilo-C₁₋₂, halogenoalquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃ o un grupo alquilidendioxo-C₁₋₃;

B representa

- 25
- NR₃R₄,
 - R₃ y R₄ representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo-C₁₋₆, un átomo de hidrógeno; o
 - R₃ y R₄ representan juntos, un grupo alquilideno-C₁₋₆, un grupo alquenilideno-C₂₋₆, un grupo alquilideno-C₁₋₃-O-alquilideno-C₁₋₃, o un grupo alquilideno-C₁₋₃-N(R₅)-alquilideno-C₁₋₃, donde R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₃ o alquilcarbonilo-C₁₋₆, pudiendo estar estos grupos alquilo-C₁₋₃ y alquilcarbonilo-C₁₋₆ sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi-C₁₋₃, nitro, ciano o amino; o
 - un aminociclo, unido por medio de un carbono al grupo -NR₁-(C)n-, tal como aziridina,
- 30

HOJA MODIFICADA

azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina;

estando los grupos R_3 , R_4 , así como el aminociclo sustituidos, opcionalmente, 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 sustituido, opcionalmente, con un alquilo- C_{1-3} , en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato,

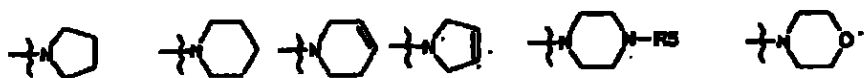
con la excepción del compuesto en el que R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno, B representa un grupo dimetilamino y $-(C)_n$ representa un grupo etilideno.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque:

- 10 - n es igual a 2, 3 ó 4; y
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-2} ; y
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o cicloalquilo- C_{3-6} , opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un grupo cicloalquilo- C_{3-6} , perhalogenoalquilo- C_{1-2} , halogenoalquilo- C_{1-3} o alcoxi- C_{1-3} ; estando el fenilo sustituido, opcionalmente, 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} , alcoxi- C_{1-3} o un grupo alquildendioxi- C_{1-3} ; y
- 15 - B representa

- NR_3R_4 ,

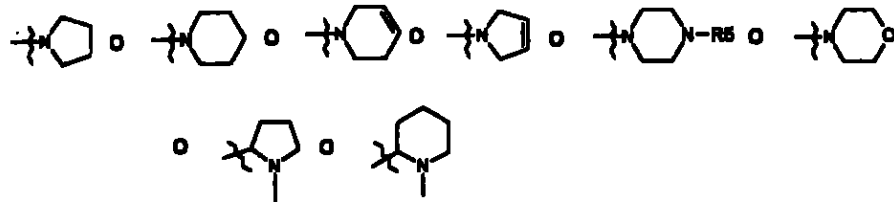
- 20 - R_3 y R_4 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo- C_{1-4} ; o
- cuando R_3 y R_4 representan juntos un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} , o alquilideno- C_{1-3} -N(R_5)-alquilideno- C_{1-3} , B representa un grupo:



- 25 • o un aminociclo unido por un carbono al grupo $-NR_1-(C)_n$, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina; estando los grupos R_3 , R_4 y R_5 así como el aminociclo opcionalmente sustituidos; en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

- 30 3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizado porque cuando B representa NR_3R_4 y R_3 y R_4 forman juntos un grupo alquilideno- C_{1-6} , un grupo alquenilideno- C_{2-6} , alquilideno- C_{1-3} -O-alquilideno- C_{1-3} o alquilideno- C_{1-3} -N(R_5)-alquilideno- C_{1-3} , o cuando B representa un aminociclo, entonces B se elige entre los grupos siguientes:

HOJA MODIFICADA



4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 caracterizado porque consiste en:

- N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- 5 • (+/-)-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;
- 2-bencil-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 2-(ciclopropil metil)-N-[3-(dietilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 10 • 2-(ciclohexil metil)-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(2H)-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;
- 15 • N-[3-(dietilamino)propil]-2-(3-tienilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

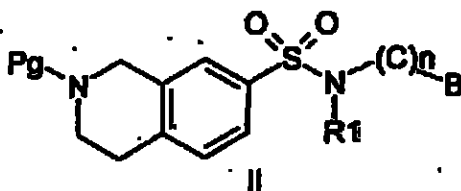
HOJA MODIFICADA

- 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-1H-pirrol-1-il)propil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 5 • N-[3-(4-bencilpiperazin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- 2-(ciclohexilmetil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 10 • (+/-)-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;
- 15 • (+/-)-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-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;
- (-)-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;
- 20 • (-)-2-(ciclohexilmetil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- (+/-)-2-(4-bromo-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 25 • (+/-)-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-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfonamida;
- 30

HOJA MODIFICADA

- (+/-)-2-(3,5-dimetil-bencil)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida.

5. Compuesto de fórmula II:



en la cual Pg representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector y $-(C)_n$ y R_1 son tales como se han definido en la reivindicación 1, y B representa:

- NR_3R_4 , donde R_3 y R_4 son tal como se definen en la reivindicación 1
- o un aminociclo unido por un carbono al grupo $-NR_1-(C)_n$, elegido entre aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina;

estando los grupos R_3 y R_4 , así como el aminociclo opcionalmente sustituidos tal como se define en la reivindicación 1.

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

7. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con 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.

8. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con 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 vigilia y del sueño, de la narcolepsia, de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias, de la enfermedad de Parkinson, de los trastornos de la atención en el niño hiperquinético, de los trastornos de la memoria y del aprendizaje, de la epilepsia, de la esquizofrenia, de los trastornos cognitivos moderados, de la depresión, de la ansiedad, de las disfunciones sexuales, de los vértigos y de la enfermedad del viajero.

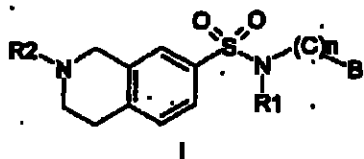
HOJA MODIFICADA

22

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06118759 (22) Fecha de solicitud: 23/11/2006 (30) Prioridad (31) 0405807 (32) 25/05/2004 (33) FR	(51) Int Cl: C07D 217/02 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) JUAN ANTONIO DIAZ MARTIN MARIA DOLORES JIMENEZ BARGUENO (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite Inicio fase nacional: 25/12/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/05/2005 No. de solicitud PC/FR2005/001279	(87) Publicación Internacional Fecha: 15/12/2005 N° publicación: WO 2005/118547 A1
(54) Título: DERIVADOS DE TETRAHIDROISOQUINOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN EN TERAPÉUTICA	

Reivindicación(es):

1. Compuesto de fórmula I:



en la cual:

n puede tomar un valor de 1 a 6;

-(C)n- representa un grupo alquilideno-C1-6, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nitro, ciano, amino, monoalquilamino-C1-3, dialquilamino-C2-6 o alcoxi-C1-3;

R1 representa

- Un átomo de hidrógeno
- Un grupo alquilo-C1-6

R2 representa

- Un átomo de hidrógeno,
- Un grupo alquilo-C1-6 o cicloalquilo-C3-6 opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nitro, ciano, amino, monoalquilamino-C1-3, dialquilamino-C2-6, perhalogenoalquilo-C1-2, halogenoalquilo-C1-3, alcoxi-C1-3, cicloalquilo-C3-6, un heteroarilo monocíclico tal como un tienilo, furilo o pirrolilo o un arilo, tal como un fenilo o un naftilo; estando el arilo opcionalmente sustituido, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nitro, ciano, amino, monoalquilamino-C1-3,

dialquilamino-C2-6, alquilo-C1-3, perhalogenoalquilo-C1-2, halogenoalquilo-C1-3, alcoxi-C1-3 o un grupo alquilendioxi-C1-3;

B representa

- NR3R4,
 - R3 y R4 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo-C1-6, un átomo de hidrógeno; o
 - R3 y R4 representan juntos, un grupo alquilideno-C1-6, un grupo alquenilideno-C2-6, un grupo alquilideno-C1-3-O-alquilideno-C1-3, o un grupo alquilideno-C1-3-N(R5)-alquilideno-C1-3, donde R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C1-3 o alquilcarbonilo-C1-6, pudiendo estar estos grupos alquilo-C1-3 y alquilcarbonilo-C1-6 sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, alcoxi-C1-3, nitro, ciano o amino; o
- un aminociclo, unido por medio de un carbono al grupo -NR1-(C)n-, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina;

estando los grupos R3, R4, así como el aminociclo sustituidos, opcionalmente, con 1 a 4 sustituyentes elegidos entre un fenilo, un bencilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, nitro, ciano, amino, monoalquilamino-C1-3, dialquilamino-C2-6, alquilo-C1-3, o alcoxi-C1-3; y el átomo de nitrógeno sustituido, opcionalmente, con un alquilo-C1-3, en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

70
73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118759-00000-0000
Fec: 2006-11-23 17:22:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Ere: 379 FASENACIONALI
Adi 411 PRESENTACION P0804:73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,305
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739450	07/11/2006	47,091,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6060 14995 841 032 7



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Nov. 23/06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

75

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFT-AVENTIS

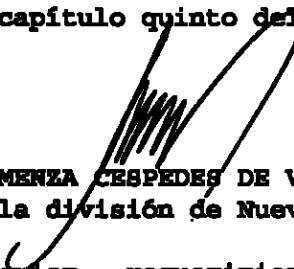
REFERENCIA	Radicación No.	6 118759
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001279
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1870

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 FEB. 2007
lerazo