

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 789**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/04** (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)

**C07D 217/06** (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)

**C07D 217/10** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07723520 .8**

96 Fecha de presentación: **23.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2007729**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54

Título: **Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos, su preparación y su uso en medicamentos**

30

Prioridad:  
**23.03.2006 EP 06380059**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.10.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.10.2012**

73

Titular/es:  
**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
AV. MARE DE DEU DE MONTSERRAT, 221  
08041 08026 BARCELONA, ES**

72

Inventor/es:  
**TORRENS JOVER, ANTONIO;  
MAS PRIO, JOSEP;  
PORT CASAMITJANA, ADRIANA y  
BUSCHMANN, HELMUT HEINRICH**

74

Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

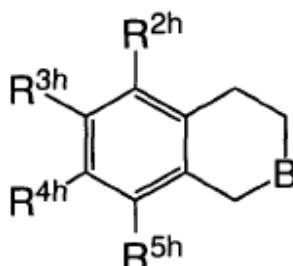
ES 2 389 789 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos, su preparación y su uso en medicamentos

La presente invención se refiere a compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos de fórmula general I,



Ih,

5 a un procedimiento para su preparación, a medicamentos que comprenden dichos compuestos sustituidos de tetrahidroisoquinolina, así como al uso de dichos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos para la preparación de medicamentos, que son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediadas al menos parcialmente por los receptores 5-HT<sub>6</sub>.

10 La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) incluyen 7 clases (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>) que abarcan 14 subclases humanas [D. Hoyer, *et al.*, *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT<sub>6</sub> es el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular, en ratas [F.J. Monsma *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] y en humanos [R. Kohen, *et al.*, *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47].

15 Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de diversos trastornos del Sistema Nervioso Central y del tracto gastrointestinal, tal como el síndrome de intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> también son útiles en el tratamiento de ansiedad, depresión y en trastornos de la memoria cognitiva [M. Yoshioka *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers *et al.*, *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight, *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T.A. Branchek *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Se ha mostrado que fármacos antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de esquizofrenia tienen una alta afinidad para los receptores 5-HT<sub>6</sub> [B.L. Roth *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C.E. Glatt *et al.*, *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F.J. Mosma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai *et al.*, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de hiperactividad infantil (ADHD, déficit de atención/trastorno de hiperactividad) [W.D. Hirst *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gérard *et al.*, *Brain Research*, 1997, 746, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379].

25 Recientemente, se ha mostrado que el receptor 5-HT<sub>6</sub> también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [*Neuropharmacology*, 41, 2001, 210-219].

30 Los trastornos en la ingestión de alimentos, particularmente la obesidad, son una amenaza seria que va en rápido aumento contra la salud de seres humanos de todos los grupos de edad, ya que dichos trastornos aumentan el riesgo de desarrollar otras enfermedades serias, incluso potencialmente mortales, tales como diabetes o enfermedades coronarias.

35 Por consiguiente un propósito de la presente invención fue proporcionar compuestos que sean particularmente adecuados como principios activos en medicamentos, especialmente en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores 5-HT<sub>6</sub> tales como trastornos relacionados con la ingesta de alimentos.

Los documentos WO03095428, WO03068752, WO2004031181 y WO2005025576 son todas solicitudes relacionadas que divulgan, entre otros, tetrahidroisoquinolinas que muestran actividad antipsicótica. Sin embargo, en términos generales, estos compuestos son bastantes diferentes de los de la presente invención.

Los documentos WO0132646 y WO02100822 describen algunas quinolinas que tienen afinidad por los receptores 5HT<sub>6</sub>.

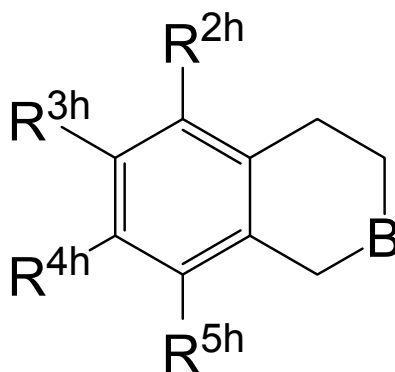
Algunas 1-(1-hidrosulfonilpiperidin-4-il)-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazinas e indol sulfonamida se probaron como buenos ligandos 5HT<sub>6</sub> por Holenz et al (J. Med. Chem. Am. Med. Soc., 2005, 48(6): 1781-1795).

5 El documento DE10053799 describe tetrahidroisoquinolina sulfonamida, pero con el grupo sulfonamida invertido con respecto a los compuestos de la presente invención.

10 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos de fórmula general I<sub>h</sub> facilitados a continuación, muestran una buena a excelente afinidad para los receptores-5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores-5-HT<sub>6</sub> tales como trastornos relacionados con la ingesta de alimentos como la obesidad.

De ese modo, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub>,

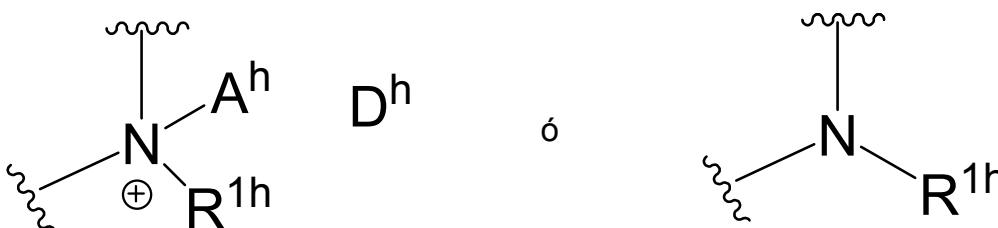
Un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub>,



15 I<sub>h</sub>,

en la que

B representa un radical seleccionado del grupo que consiste en



20 A<sup>h</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 2-butilo y terc-butilo;

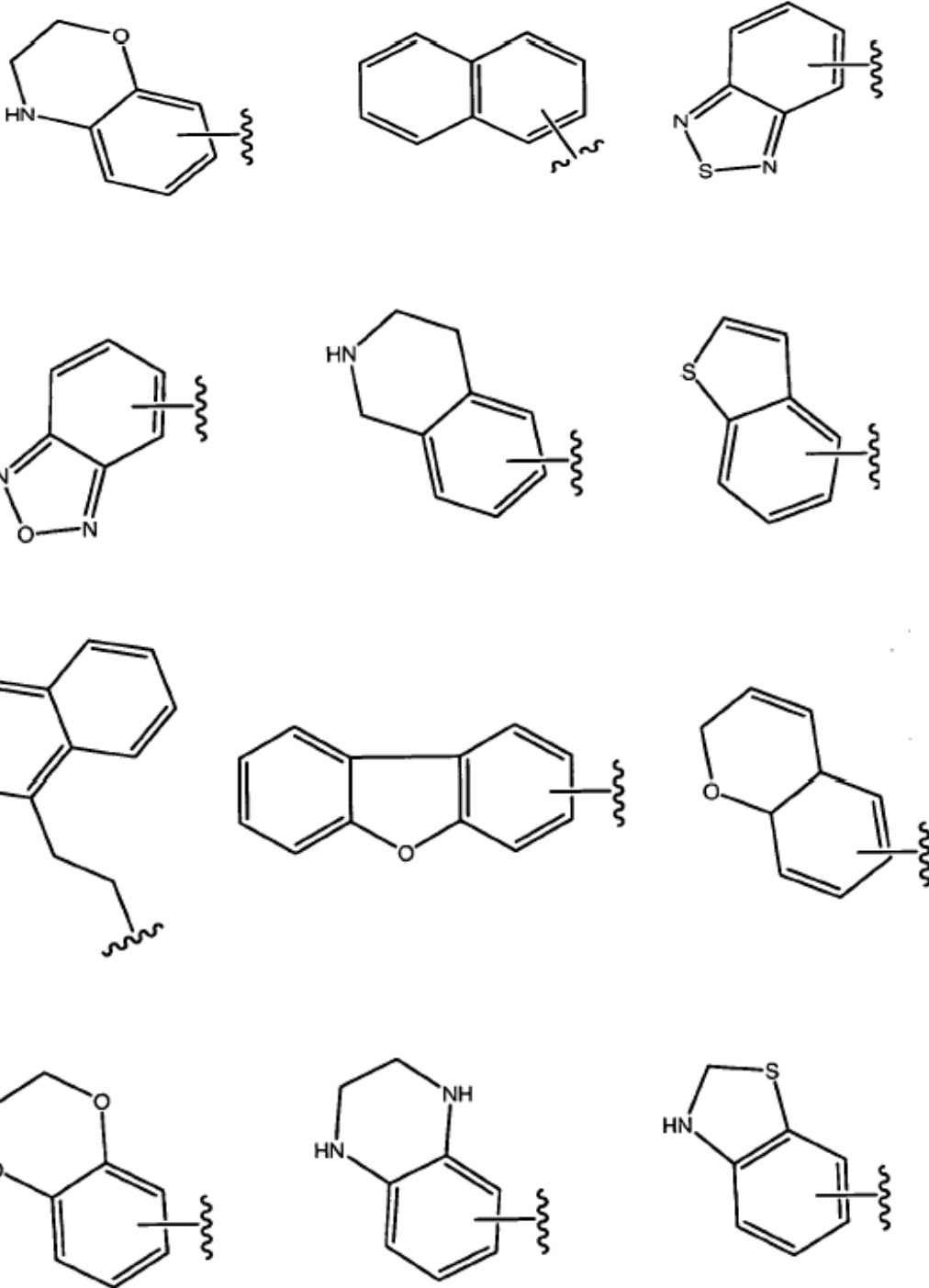
D<sup>h</sup> representa un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, hidrogenosulfato, nitrato, dihidrogenofosfato, tiocianato, cianato, acrilato, metansulfonato, etanosulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato;

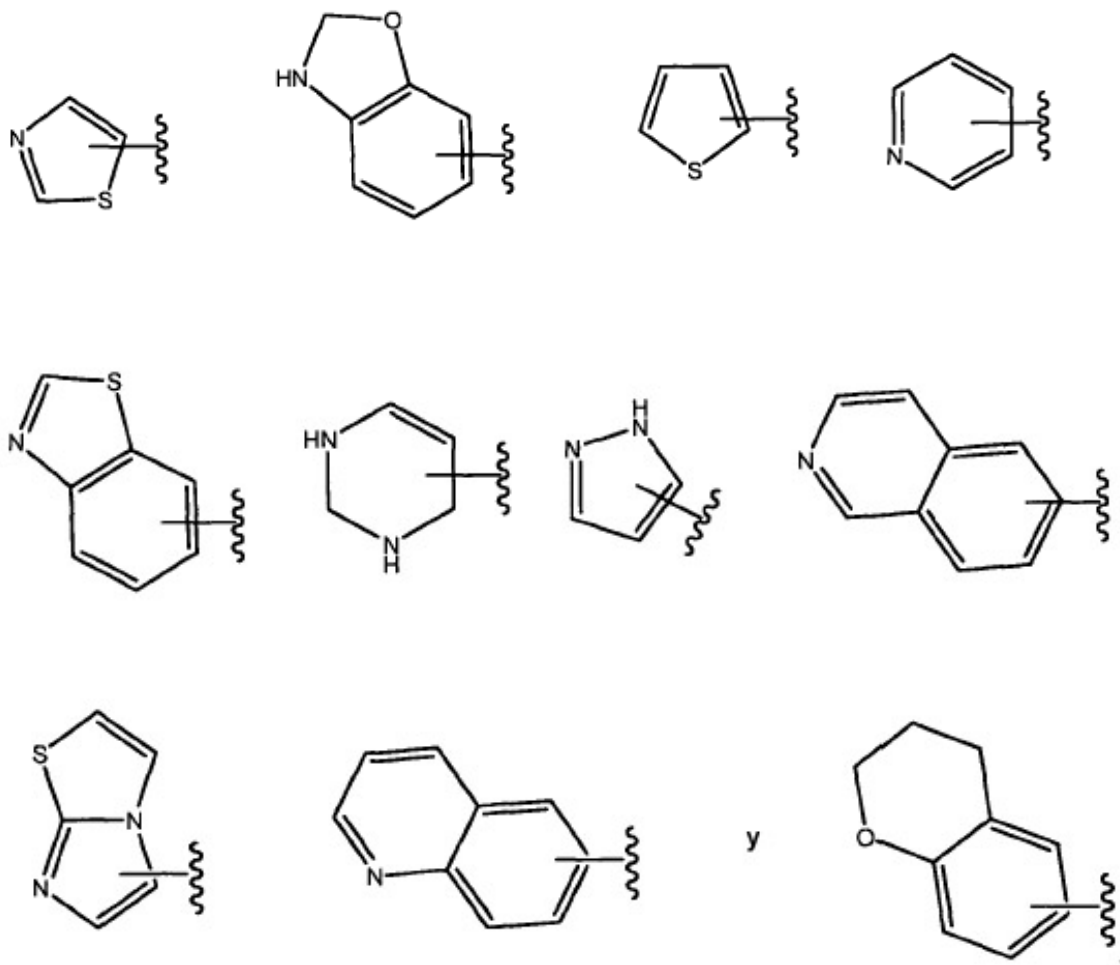
25 R<sup>1h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, etilo, -C(=O)-ciclopropilo, -C(=O)-O-terc-butilo y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo;

R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno o un radical -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup> representa

un resto  $-N(R^{11h})-S(=O)_2-R^{12h}$ ;  $R^{11h}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

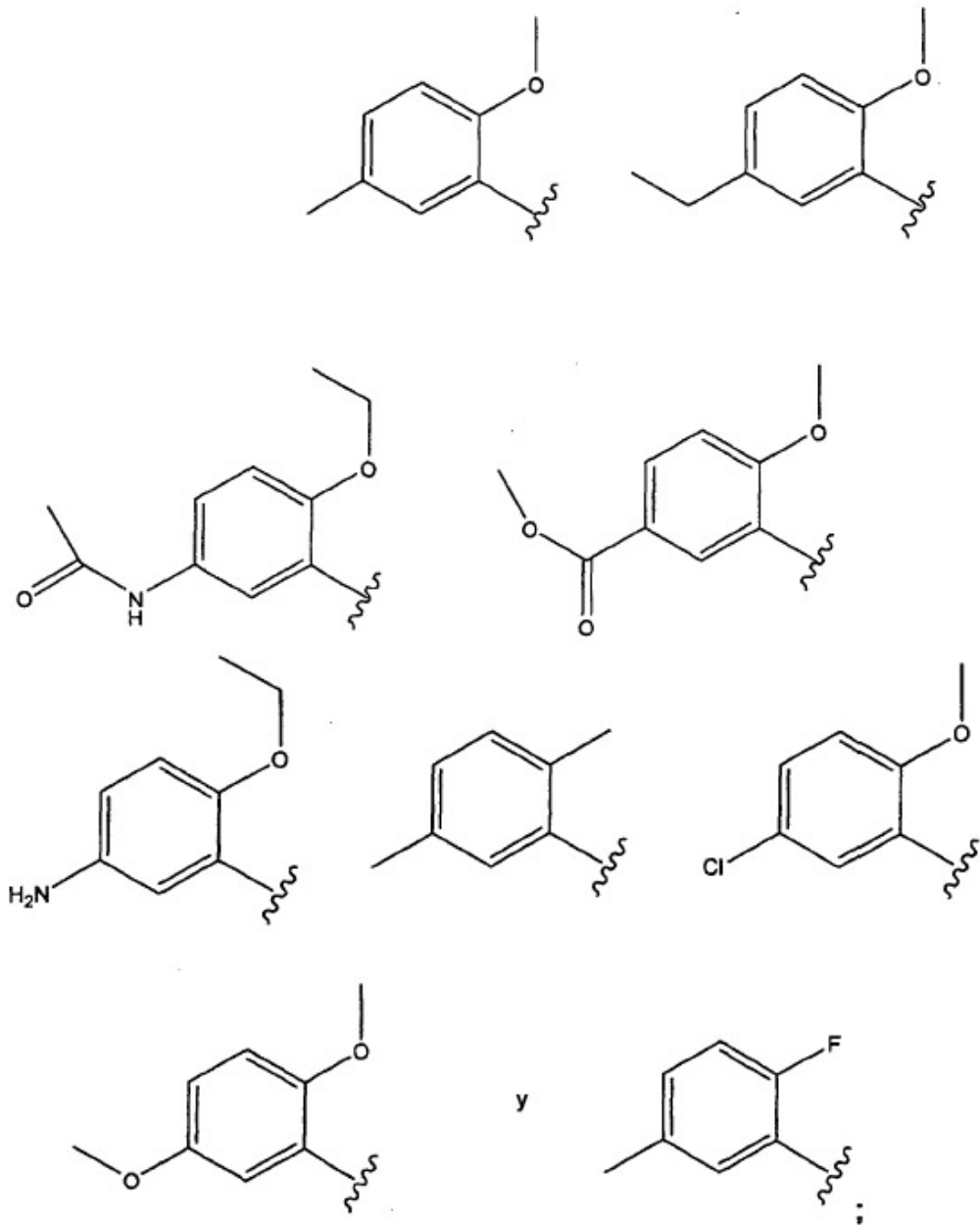
$R^{12h}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en





5 que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, F, Cl, metilo, etilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , oxo ( $=\text{O}$ ),  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ ; según lo cual la sustitución puede tener lugar en cualquier posición adecuada en los radicales mencionados anteriormente, incluyendo el/los heteroátomo(s);

o un radical fenilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

10 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general 1h, 1g o 1h, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, y opcionalmente al menos un agente auxiliar fisiológicamente aceptable.

Dicho medicamento es particularmente adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub> y por tanto para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que está al menos parcialmente mediada, por receptores 5-HT<sub>6</sub>.

5 Preferiblemente dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia, diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que se produce por la obesidad; para la profilaxis y/o el tratamiento de accidente cerebrovascular; migraña; traumatismo craneal; epilepsia; síndrome de colon irritable; síndrome de intestino irritable; emesis; vértigos; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastorno obsesivo compulsivo; trastornos cognitivos; disfunción cognitiva asociada con enfermedades psiquiátricas; trastornos de memoria; demencia senil; 10 trastornos del estado de ánimo; trastornos del sueño; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; esquizofrenia; amnesia; autismo; disfunción sexual; trastornos de la motilidad gástrica; trastornos del ritmo circadiano; hipoxia intermitente crónica; convulsiones; o trastornos de hiperactividad (ADHD, 15 trastorno por déficit de atención con hiperactividad); para mejorar la cognición (mejora cognitiva) o memoria cognitiva (mejora de la memoria cognitiva); para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción a las drogas; para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción al alcohol, para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción a la nicotina.

20 Más preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionados con la ingesta de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente) preferiblemente diabetes tipo II, que se produce por obesidad.

25 Más preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para mejorar la cognición (aumento de la capacidad cognitiva) o la memoria cognitiva (aumento de la memoria cognitiva).

Más preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad y/o trastornos o enfermedades relacionados con la misma.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub>, facilitada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la preparación de un medicamento adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que está mediada al menos parcialmente por los receptores 5-HT<sub>6</sub>.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub>, facilitada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la profilaxis y/o el tratamiento de un 40 trastorno o una enfermedad relacionados con la ingesta de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito; para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal; o para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), más preferiblemente, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.

45 También la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub> facilitada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la profilaxis y/o el tratamiento de accidente cerebrovascular; migraña; traumatismo craneal; epilepsia; síndrome de colon irritable; síndrome de intestino irritable; 50 emesis; vértigo; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastorno compulsivo obsesivo; trastornos cognitivos; disfunción cognitiva asociada con enfermedades psiquiátricas; trastornos de la memoria; demencia senil; alteraciones del ánimo; trastornos del sueño; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; esquizofrenia; amnesia; autismo; disfunción sexual;

trastornos de la motilidad gástrica; trastornos del ritmo circadiano; hipoxia intermitente crónica; convulsiones; o trastornos de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad).

5 La presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general  $I_h$ , facilitada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la mejora de la cognición (aumento de la capacidad cognitiva) y/o para la mejora de la memoria cognitiva (aumento de la memoria cognitiva).

10 También la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general  $I_h$  facilitada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la drogadicción y/o abstinencia, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de adicción y/o abstinencia relacionada con una o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en benzodiazepinas, opiáceos naturales, semisintéticos o sintéticos como cocaína, etanol y/o nicotina.

20 Se prefiere más el uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general  $I_h$ , según se definió anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que se produce por la obesidad.

25 También se prefiere más el uso de al menos un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general  $I_h$ , según se definió anteriormente, opcionalmente en forma de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición (aumento de la capacidad cognitiva) y/o para la mejora de la memoria cognitiva (aumento de la memoria cognitiva).

30 Cualquier medicamento según la presente invención, puede ser de cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos incluyendo lactantes, niños y adultos. El medicamento puede producirse mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, a partir del índice de materias de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", segunda edición, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology", segunda edición, Swarbrick, J. y Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", cuarta edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory y Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. y Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan mediante el presente documento por referencia y forman parte de la divulgación. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

35 El medicamento de la presente invención puede, por ejemplo, administrarse por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, tales como agua o alcoholes adecuados. Excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones, pueden incluirse en tales composiciones inyectables. Estos medicamentos pueden inyectarse por ejemplo por vía intramuscular, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

40 Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse dentro de composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma líquida o sólida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes de aglutinación, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tales como comprimidos, granulados, gránulos, cápsulas, grageas, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo seco adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para la liberación inmediata o retardada. Las formas multiparticuladas, tales como granulados o gránulos, pueden por ejemplo, llenarse dentro de una cápsula, comprimirse para dar comprimidos o suspenderse en un líquido adecuado.



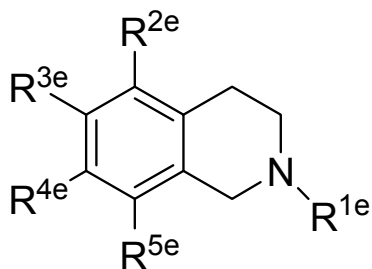
Formulaciones de liberación controlada adecuadas, materiales y procedimientos para su preparación son conocidos a partir de la técnica anterior, por ejemplo a partir del índice de materias de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. 1, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. y Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Enciclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine y colon", Enciclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones respectivas se incorporan mediante el presente documento por referencia y forman parte de la divulgación.

- 5
- 10 Los medicamentos según la presente invención también pueden comprender un revestimiento entérico, de modo que su disolución dependa del valor de pH. Debido a dicho revestimiento el medicamento puede pasar al estómago sin disolverse y el respectivo compuesto de tetrahydroisoquinolina se libera en el tracto intestinal. Preferiblemente el revestimiento entérico es soluble a un valor de pH de 5 a 7,5. Materiales y procedimientos adecuados para la preparación se conocen a partir de la técnica anterior.
- 15 Normalmente, los medicamentos según la presente invención pueden contener el 1-60% en peso de uno o más compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos según se define en el presente documento y el 40-99% en peso de una o más sustancias auxiliares (aditivos).

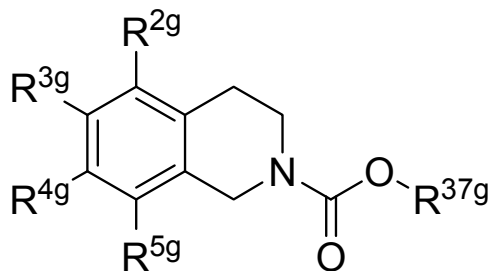
20 Las formas orales líquidas para la administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, saborizantes, conservantes y agentes emulsivos. También pueden formularse composiciones líquidas no-acuosas para administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente en, por ejemplo, cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o mediante un supositorio.

25 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su principio en las especies respectivas u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y etcétera. La dosificación diaria para seres humanos preferiblemente puede estar en el rango desde 1 mg hasta 2000 mg, preferiblemente de 1 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 1 mg a 500 mg, incluso más preferiblemente de 1 mg a 200 mg, de sustancia activa que va administrarse durante una o varias ingestas por día.



30 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido de fórmula general Ig,



Ig.

en la que

$R^{19g}$  representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$  y  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C}_2\text{H}_5$ ; o un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en imidazolidinilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo y azepanilo, que puede estar unido a través de un grupo  $-(\text{CH}_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$  y que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en oxo ( $=\text{O}$ ), tioxo ( $=\text{S}$ ), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo,  $-\text{C(=O)-CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)-CH(CH}_3)_2$ ,  $-\text{C(=O)-C(CH}_3)_3$ ,  $-\text{C(=O)-NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)-NH-CH}_3$ ,  $-\text{C(=O)-NH-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C(=O)-N(CH}_3)_2$ ,  $-\text{C(=O)-N(C}_2\text{H}_5)_2$  y  $-\text{S(=O)}_2\text{-CH}_3$ ;

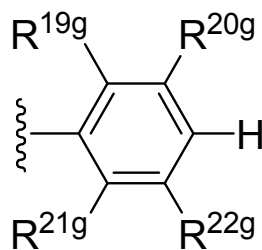
$R^{2g}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{5g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; F, Cl, Br, I,  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{SH}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{C(=O)-OH}$ ;  $-\text{C(=O)-H}$ ;  $-\text{S(=O)}_2\text{-OH}$ ;  $-\text{C(=O)-NH}_2$ ;  $-\text{S(=O)}_2\text{-NH}_2$ ;  $-\text{OR}^{6g}$ ;  $-\text{SR}^{9g}$ ;  $-\text{N(R}^{11g})\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{12g}$ ; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo, etinilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CFH}_2$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$  y  $-\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ; o un radical seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{2g}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{5g}$  represente un resto  $-\text{N(R}^{11g})\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{12g}$ ;

$R^{8g}$  y  $R^{9g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CFH}_2$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$  y  $-\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ; un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirroliilo y piridinilo, que puede estar unido a través de un grupo  $-(\text{CH}_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$  y que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{O-CH(CH}_3)_2$ ,  $-\text{O-C(CH}_3)_3$ ,  $-\text{S-CH}_3$ ,  $-\text{S-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , F, Cl, Br, I,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$  y  $-\text{CFH}_2$ ;

$R^{11g}$  representa un átomo de hidrógeno,  $-\text{S(=O)}_2\text{-R}^{12g}$  o un radical alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

$R^{12g}$  representa un radical fenilo de fórmula general (Ag),



(Ag).

en la que

$R^{19g}$ ,  $R^{20g}$ ,  $R^{21g}$  y  $R^{22g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; F, Cl, Br, I,  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{SH}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{C(=O)-OH}$ ;  $-\text{C(=O)-H}$ ;  $-\text{S(=O)}_2\text{-OH}$ ;  $-\text{C(=O)-NH}_2$ ;  $-\text{S(=O)}_2\text{-NH}_2$ ;  $-\text{C(=O)-R}^{23g}$ ;  $-\text{S(=O)-R}^{24g}$ ;  $-\text{S(=O)}_2\text{-R}^{24g}$ ;  $-\text{OR}^{25g}$ ;  $-\text{SR}^{26g}$ ;  $-\text{C(=O)-OR}^{27g}$ ; metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ ,  $-\text{CFH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{-CF}_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{19g}$ ,  $R^{20g}$ ,  $R^{21g}$  y  $R^{22g}$  sea diferente de hidrógeno;

o un radical naftilo, que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo,  $-\text{O-CH}_3$ ,  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{O-CH(CH}_3)_2$ ,  $-\text{O-C(CH}_3)_3$ ,  $-\text{S-CH}_3$ ,  $-\text{S-C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{S-CH(CH}_3)_2$ ,  $-\text{S-C(CH}_3)_3$ , F, Cl, Br, I,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$  y  $-\text{CFH}_2$ ;

5  $R^{23g}$  y  $R^{27g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo,  $-CF_3$ ,  $-CFH_2$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CH_2-CF_3$  y  $-CF_2-CF_3$ ; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirrolilo y piridinilo, que puede estar unido a través de un grupo  $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}$  y que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CF_2H$  y  $-CFH_2$ ;

10  $R^{24g}$  y  $R^{26g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, vinilo, alilo, etinilo,  $-CF_3$ ,  $-CFH_2$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CH_2-CF_3$  y  $-CF_2-CF_3$ ; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirrolilo y piridinilo, que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CF_2H$  y  $-CFH_2$ ;

15  $R^{25g}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,  $-CF_3$ ,  $-CFH_2$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CH_2-CF_3$  y  $-CF_2-CF_3$

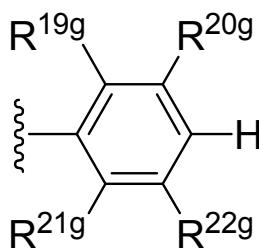
y  $R^{37g}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, fluorenilo, fluorenilmetilo, fenilo, bencilo y naftilo;

Se prefiere un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general Ig, en la que

20  $R^{1g}$  representa un átomo de hidrógeno; o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo;

25  $R^{2g}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{5g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno o  $-N(R^{11g})-S(=O)_2-R^{12g}$ , con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{2g}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{5g}$  represente un resto  $-N(R^{11g})-S(=O)_2-R^{12g}$ ;  $R^{11g}$  representa un átomo de hidrógeno,  $-S(=O)_2-R^{12g}$  o un radical alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y n-propilo;

$R^{12g}$  representa un radical fenilo de fórmula general (Ag),



en la que

30  $R^{19g}$ ,  $R^{20g}$ ,  $R^{21g}$  y  $R^{22g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; F, Cl, Br, I,  $-O-CH_3$ ;  $-O-C_2H_5$ ;  $-O-CF_3$ ;  $-O-CFH_2$ ;  $-O-CF_2H$ ;  $-O-CH_2-CF_3$ ;  $-O-CF_2-CF_3$ ; metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{19g}$ ,  $R^{20g}$ ,  $R^{21g}$  y  $R^{22g}$  sea diferente de hidrógeno;

35 o un radical naftilo, que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, F, Cl y Br;

y  $R^{37g}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, fluorenilo, fluorenilmetilo, fenilo, bencilo y naftilo.

Se prefiere más un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general Ig, en la que

[13] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[15] éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico,

[16] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2- y

[17] éster terc-butílico del ácido 6-(2-metoxi-5-metil-bencensulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.

5 Si cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de las fórmulas definidas anteriormente, representa o comprende un radical (hetero)cicloalifático de 3 a 9 miembros, un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o un radical cicloalqueno C<sub>4-9</sub>, dicho radical (hetero)cicloalifático, radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o radical cicloalqueno C<sub>4-9</sub> puede estar (si no se define de otra manera) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente no sustituidos o sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s). Dicho(s) sustituyente(s) puede(n) seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alquilo C<sub>1-5</sub>, -O-alquilo C<sub>1-5</sub>, -S-alquilo C<sub>1-5</sub>, -C(=O)-OH, -C(=O)-alquilo C<sub>1-5</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-5</sub>, -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-5</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H, -CFH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alquilo C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, fenilo, fenoxilo y bencilo; según lo cual cada vez que aparece alquilo C<sub>1-5</sub> puede ser lineal o ramificado y según lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, F, Cl, Br, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> y -NO<sub>2</sub>.

Más preferiblemente dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H, -CFH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, fenilo, fenoxilo y bencilo; según lo cual cada vez que aparece dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, F, Cl, Br, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> y -NO<sub>2</sub>.

Si cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de las fórmulas definidas anteriormente representa o comprende un radical cicloalifático, un radical cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o un radical cicloalqueno C<sub>4-9</sub> que contiene uno o más, preferiblemente 1, 2 ó 3 heteroátomo(s) como miembro(s) del anillo, a menos que se defina de otra manera, cada uno de estos heteroátomo(s) puede(n) seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

30 Radicales cicloalqueno C<sub>4-9</sub>, radicales cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o radicales cicloalifáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo saturados o insaturados adecuados pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, aziridinilo, azetidino, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, azepanilo, diazepanilo, azocanilo, (2,5)-dihydrofuranilo, (2,5)-dihydrotiofenilo, (2,3)-dihydrofuranilo, (2,3)-dihydrofuranilo, (2,5)-dihidro-1H-pirrolilo, (2,3)-dihidro-1H-pirrolilo, tetrahydrotiopirano, tetrahydropirano, (3,4)-dihidro-2H-pirano, (3,4)-dihidro-2H-tiopirano, (1,2,3,6)-tetrahydropiridinilo, (1,2,3,4)-tetrahydropiridinilo, (1,2,5,6)-tetrahydropiridinilo, [1,3]-oxazinanilo, hexahidropirimidinilo, (5,6)-dihidro-4H-pirimidinilo, oxazolidinilo, (1,3)-dioxanilo, (1,4)-dioxanilo y (1,3)-dioxolanilo.

40 Radicales cicloalqueno C<sub>4-9</sub>, radicales cicloalquilo C<sub>3-9</sub> o radicales cicloalifáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo saturados o insaturados adecuados que están condensados con un sistema de anillos mono o bicíclico no sustituido o al menos monosustituido pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en indolinilo, isoindolinilo, decahidronaftilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, (1,2,3,4)-tetrahidronaftilo, octahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, (1,3,4,7,9a)-hexahidro-2H-quinolizino, (1,2,3,5,6,8a)-hexahidro-indolizino, decahidroquinolinilo, dodecahidrocarbazolilo, 9H-carbazolilo, decahydroisoquinolinilo, (6,7)-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridinilo, (2,3)-dihidro-1H-benzo[de]isoquinolinilo, fluorenilo y (1,2,3,4)-tetrahydroquinoxalinilo.

50 Si cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de las fórmulas definidas anteriormente representa un grupo alqueno, preferiblemente un grupo alqueno C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno, preferiblemente un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> o un grupo alquino, preferiblemente un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, que puede estar sustituido, dicho grupo alqueno, grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, grupo alqueno, grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, grupo alquino o grupo alquino C<sub>2-6</sub> puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente no sustituidos o sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s). Dicho(s) sustituyente(s) puede(n) seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en -O-alquilo C<sub>1-5</sub>, -S-alquilo C<sub>1-5</sub>, -F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-5</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>, según lo cual cada vez que aparece alquilo C<sub>1-5</sub> puede ser lineal o ramificado. Un grupo alqueno

comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, un grupo alquinileno comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

Los grupos alquilenos adecuados incluyen  $-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(\text{fenilo})-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$  y  $-(CH_2)_6-$  los grupos alquenileno adecuados incluyen  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$  y  $-CH=CH-CH_2-$  y los grupos alquinileno adecuados incluyen  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$  y  $-C\equiv C-CH_2-$ .

Si cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de las fórmulas definidas anteriormente representa o comprende un radical arilo de 6 miembros tal como fenilo o un radical arilo de 10 miembros tal como naftilo o un radical arilo de 14 miembros tal como antraceno, dicho radical arilo puede estar (si no se define de otra manera) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s). Dicho(s) sustituyente(s) puede(n) seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-C(=O)$ -OH,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-C(=O)$ -O-alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-O$ - $C(=O)$ -alquilo  $C_{1-5}$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-5})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-5})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CFH_2$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH(\text{alquilo } C_{1-5})$ ,  $-C(=O)-N(\text{alquilo } C_{1-5})_2$ ,  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-S(=O)_2$ -fenilo, fenilo, fenoxilo y bencilo; según lo cual cada vez que aparece alquilo  $C_{1-5}$  puede ser lineal o ramificado y según lo cual dicho(s) sustituyente(s) cíclico(s) puede(n) estar no sustituido(s) o sustituido(s) por 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$  y  $-NO_2$ .

Más preferiblemente dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ ,  $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-S-CH(CH_3)_2$ ,  $-S-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-O-CH_3-CH_3-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-CH_3-CH_3-CH_3$ ,  $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-C(CH_3)_3$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-C_2H_5$ ,  $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-NH-CH(CH_3)_2$ ,  $-NH-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CFH_2$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-N(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$  y  $-S(=O)_2-CH_3$ .

Los radicales arilo preferidos, que opcionalmente pueden estar al menos monosustituídos, son fenilo y naftilo.

Si cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de las fórmulas definidas anteriormente representa o comprende un radical heteroarilo, que incluye un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico o un radical heteroarilo de 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros bi o tricíclico, dicho radical heteroarilo puede estar (si no se define de otra manera) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s). Dichos sustituyente(s) pueden seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-O$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-S$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-C(=O)$ -OH,  $-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-C(=O)$ -O-alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-O$ - $C(=O)$ -alquilo  $C_{1-5}$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-5})$ ,  $-N(\text{alquilo } C_{1-5})_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CFH_2$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH(\text{alquilo } C_{1-5})$ ,  $-C(=O)-N(\text{alquilo } C_{1-5})_2$ ,  $-S(=O)_2$ -alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-S(=O)_2$ -fenilo, fenilo, fenoxilo y bencilo; según lo cual cada vez que aparece alquilo  $C_{1-5}$  puede ser lineal o ramificado y según lo cual dicho(s) sustituyente(s) cíclico(s) puede(n) estar no sustituido(s) o sustituido(s) con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$  y  $-NO_2$ .

Más preferiblemente dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo,  $-O-CH_3$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ ,  $-S-CH_3$ ,  $-S-C_2H_5$ ,  $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-S-CH(CH_3)_2$ ,  $-S-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-O-CH_3-CH_3-CH_3$ ,  $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ ,  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-CH_3-CH_3-CH_3$ ,  $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-C(CH_3)_3$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-C_2H_5$ ,  $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-NH-CH(CH_3)_2$ ,  $-NH-C(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CFH_2$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $-C(=O)-NH-C_2H_5$ ,  $-C(=O)-N(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$  y  $-S(=O)_2-CH_3$ .

El/los heteroátomo(s), que está(n) presente(s) como miembro(s) del anillo en el radical heteroarilo, puede(n) seleccionarse, a menos que se defina de otra manera, independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente el radical heteroarilo comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomo(s).

Los radicales heteroarilo bi o tricíclicos adecuados, que pueden estar opcionalmente al menos monosustituídos, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, [1,2,3]-benzotiazolilo, [2,1,3]-benzoxadiazolilo, [1,2,3]-benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, 2H-cromenilo, indazolilo y quinazolinilo.

Los radicales heteroarilo mono, bi o tricíclicos adecuados, que están condensados con un sistema de anillos mono o bicíclico no sustituido o al menos monosustituído saturado o insaturado, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo

que consiste en [1,3]-benzodioxolilo, [1,4]-benzodioxanilo, [1,2,3,4]-tetrahidronaftilo, (2,3)-dihidro-1H-ciclopenta[b]indolilo, [1,2,3,4]-tetrahydroquinolinilo, [1,2,3,4]-tetrahydroisoquinolinilo, [1,2,3,4]-tetrahydroquinazolinilo y [3,4]-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo.

5 Los radicales heteroarilo monocíclicos adecuados, que pueden estar opcionalmente al menos monosustituido, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en piridinilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo.

10 Un sistema de anillos mono o bicíclico según la presente invención (si no se define de otra manera) significa un sistema de anillos de hidrocarburo mono o bicíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado diferente de saturación, es decir puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente cada uno de los anillos del sistema de anillos mono o bicíclico puede contener uno o más, preferiblemente 1, 2 ó 3, heteroátomo(s) como miembro(s) del anillo, que pueden ser idénticos o diferentes y que pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en N, O y S. Los anillos del sistema de anillos mono o bicíclico son preferiblemente de 5, 6 ó 7 miembros.

15 Preferiblemente un sistema de anillos mono-o bicíclico según la presente invención es un sistema de anillos fenilo o naftilo.

El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, según lo cual los términos "de forma anular" o "anillados" también se usan por los expertos en la técnica para designar este tipo de unión.

20 Un sistema de anillos mono o bicíclico de este tipo puede estar (si no se define de otra manera) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s). Dichos sustituyentes pueden seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-5</sub>, -O-alquilo C<sub>1-5</sub>, -S-alquilo C<sub>1-5</sub>, -C(=O)-OH, oxo (=O), tioxo (=S), -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-5</sub>, -O-C(=O)-alquilo C<sub>1-5</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H, -CFH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alquilo C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, fenilo, fenoxilo y bencilo; según lo cual cada vez que aparece alquilo C<sub>1-5</sub> puede ser lineal o ramificado y según lo cual dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, F, Cl, Br, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> y -NO<sub>2</sub>.

30 Más preferiblemente dichos sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H, -CFH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-fenilo, fenilo, fenoxilo y bencilo; según lo cual cada vez que aparece dichos sustituyentes cíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, F, Cl, Br, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> y -NO<sub>2</sub>.

40 Si cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de las fórmulas definidas anteriormente representa un radical saturado o insaturado alifático, es decir un radical alquilo, preferiblemente un radical alquilo C<sub>1-10</sub>; un radical alquenoilo, preferiblemente un radical alquenoilo C<sub>2-10</sub> o un radical alquinilo, preferiblemente un radical alquinilo C<sub>2-10</sub>; dicho radical alifático puede estar (si no se define de otra manera) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s). Dicho(s) sustituyente(s) preferiblemente puede(n) seleccionarse independientemente del grupo que consiste en -O-alquilo C<sub>1-5</sub>, -S-alquilo C<sub>1-5</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-5</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-5</sub>)<sub>2</sub>, según lo cual cada vez que aparece alquilo C<sub>1-5</sub> puede ser lineal o ramificado. Más preferiblemente dicho(s) sustituyente(s) puede(n) seleccionarse de manera preferible independientemente del grupo que consiste en -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

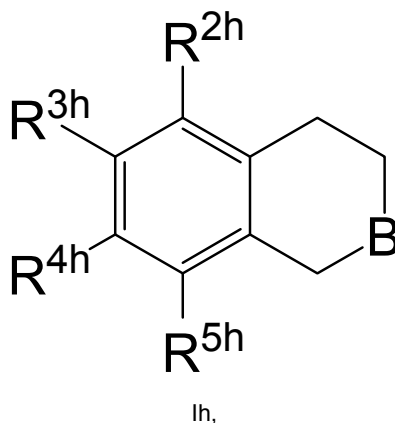
50 Un radical alquenoilo comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, un radical alquinilo comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

Los radicales alquilo adecuados, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

Los radicales alquenilo adecuados, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

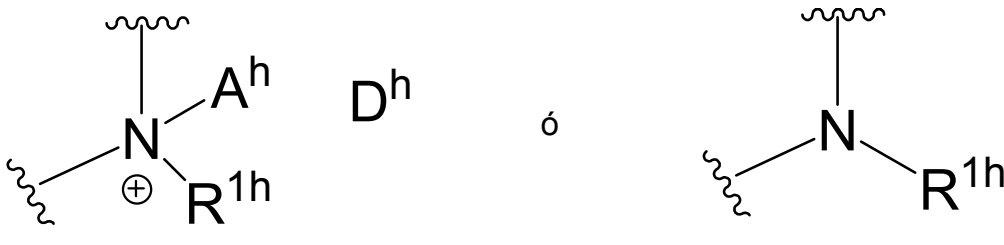
Los radicales alquínilo adecuados, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

- 5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub>,



en la que

- 10 B representa un radical seleccionado del grupo que consiste en



- 15 A<sup>h</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 2-butilo y terc-butilo;

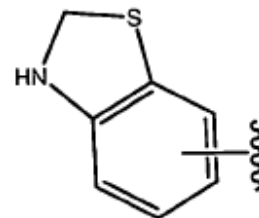
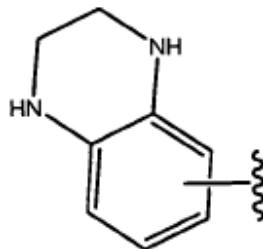
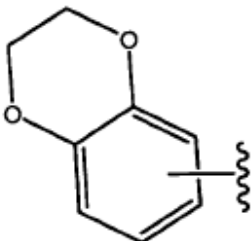
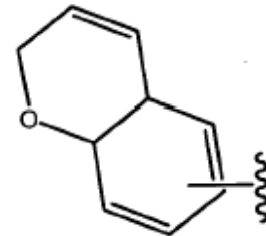
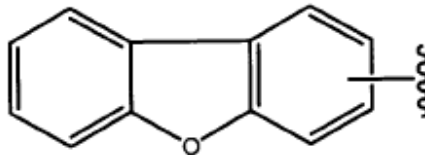
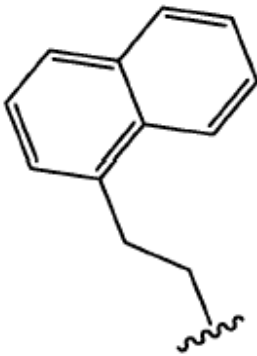
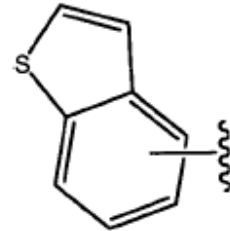
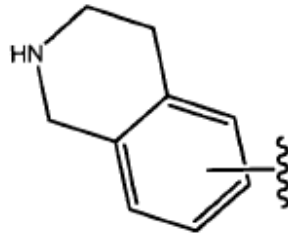
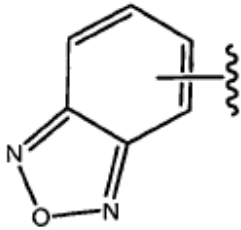
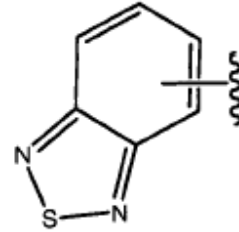
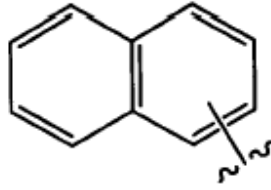
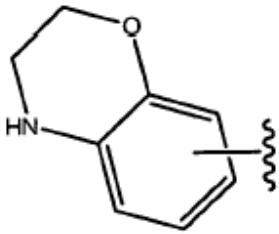
D<sup>h</sup> representa un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, hidrogenosulfato, nitrato, dihidrogenofosfato, tiocianato, cianato, acrilato, metansulfonato, etanosulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato;

- 20 R<sup>1h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, etilo, -C(=O)-ciclopropilo, -C(=O)-O-terc-butilo y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo;

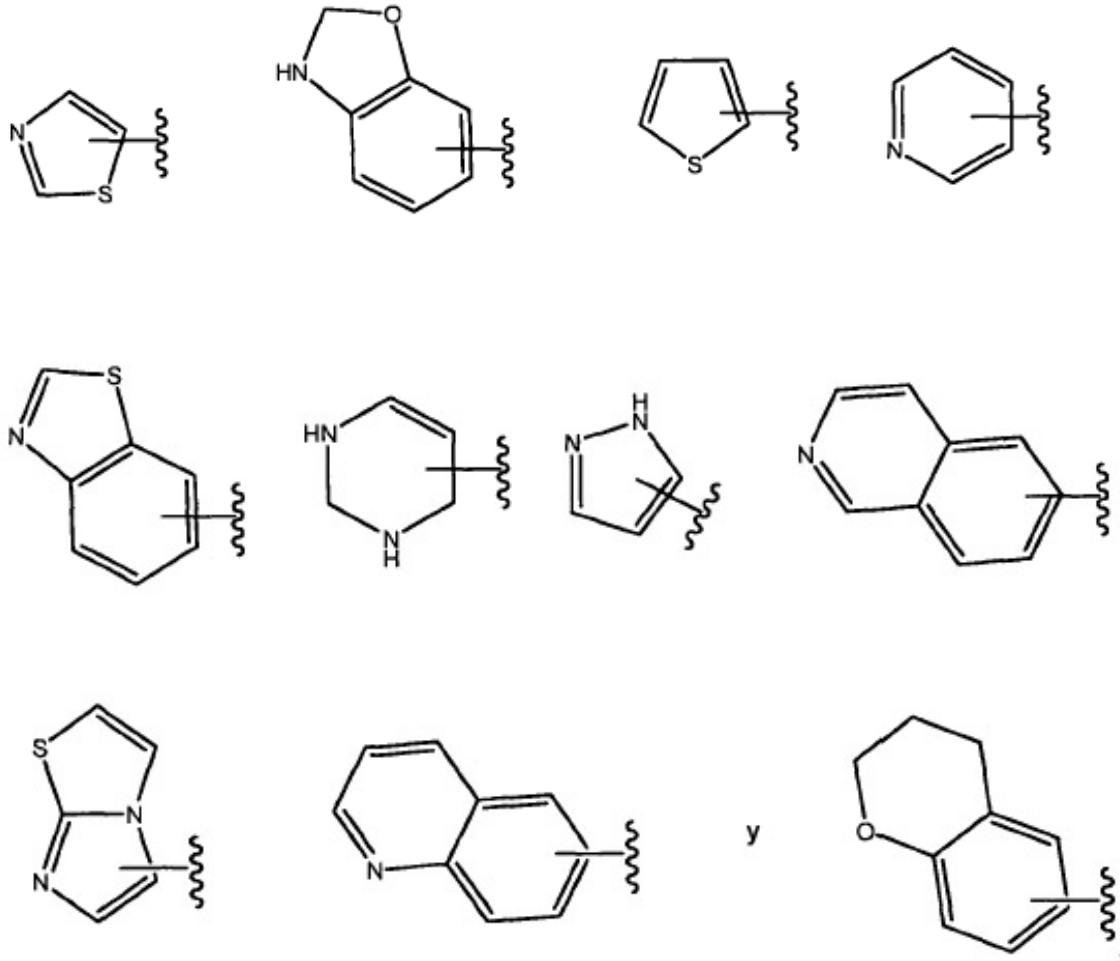
R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup> representa un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

R<sup>11h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

- 25 R<sup>12h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en

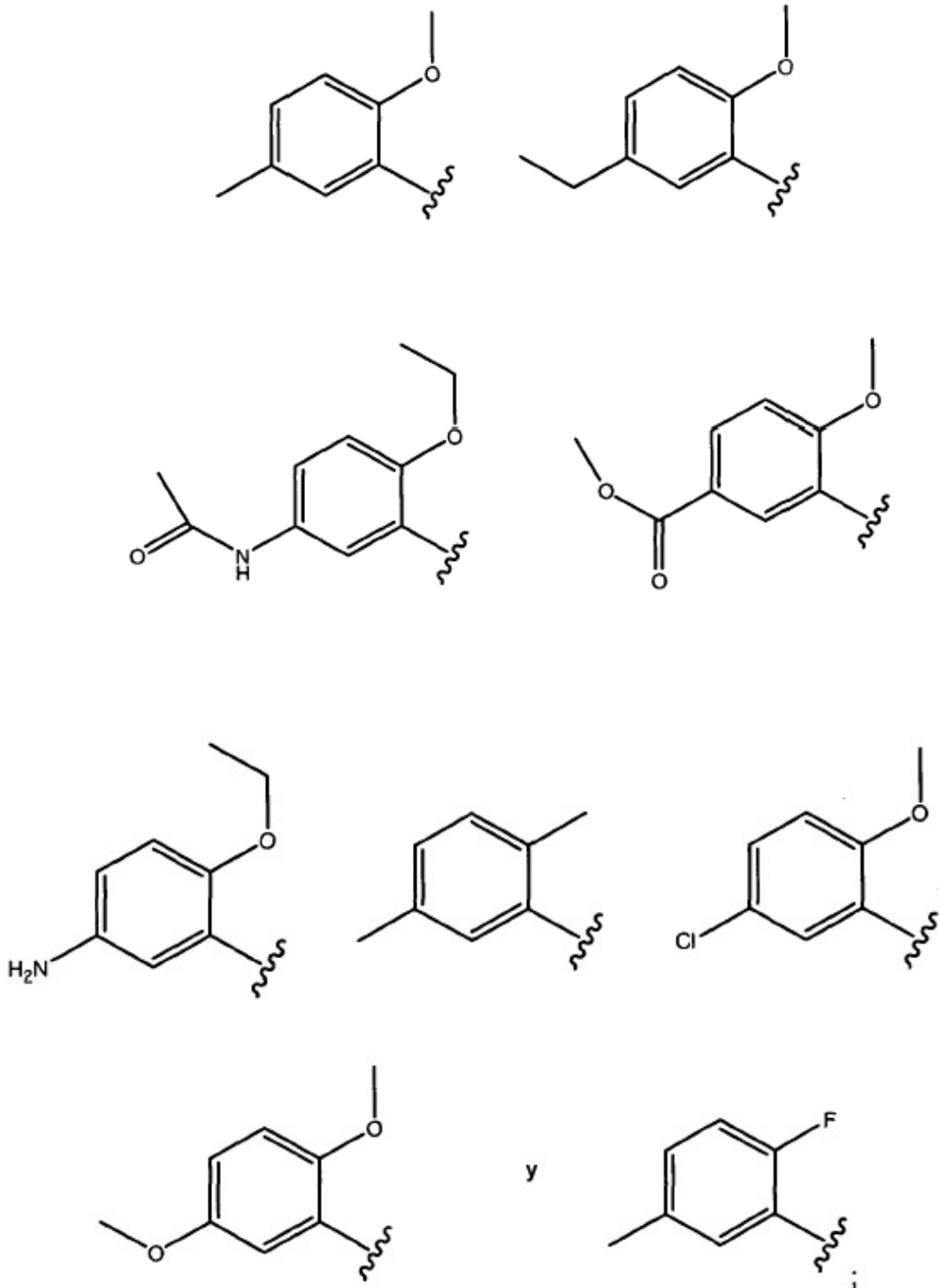






5 que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, F, Cl, metilo, etilo, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, oxo (=O), -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-(C=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CF<sub>3</sub>; según lo cual la sustitución puede tener lugar en cualquier posición adecuada en los radicales mencionados anteriormente, incluyendo el/los heteroátomo(s);

o un radical fenilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

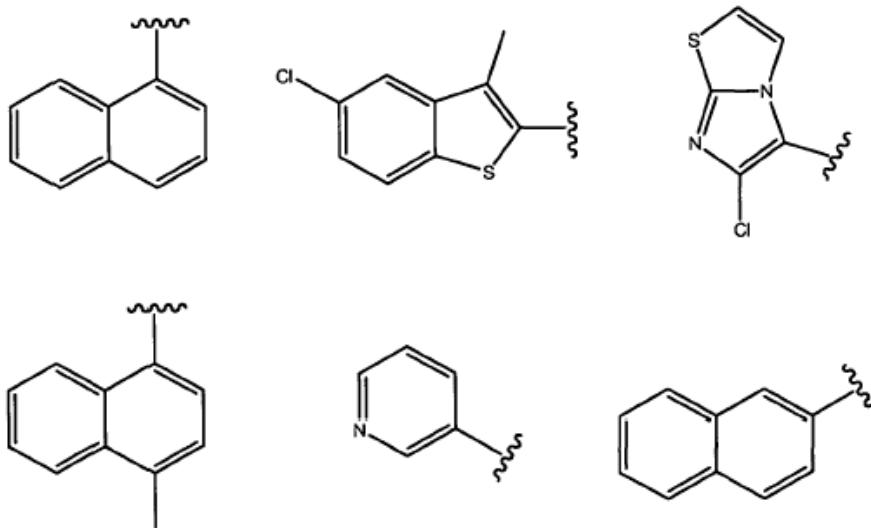
También se prefiere un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general Ih facilitada anteriormente, en la que

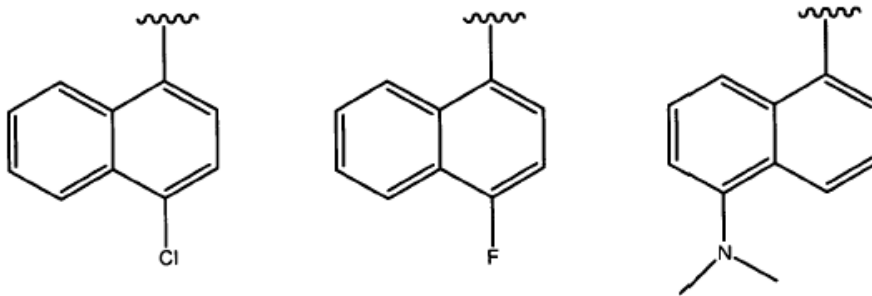
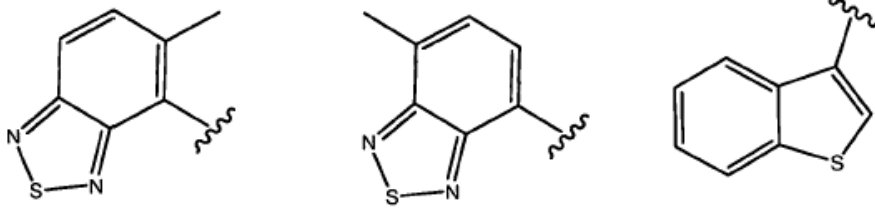
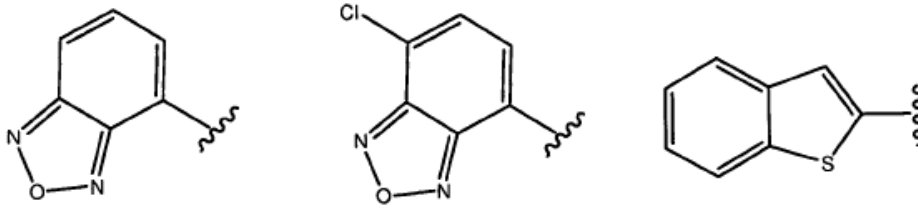
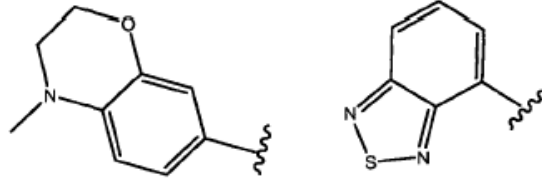
$R^{1h}$ ,  $R^{2h}$ ,  $R^{3h}$ ,  $R^{4h}$ ,  $R^{5h}$  y  $R^{11h}$  tienen el significado según lo definido anteriormente;

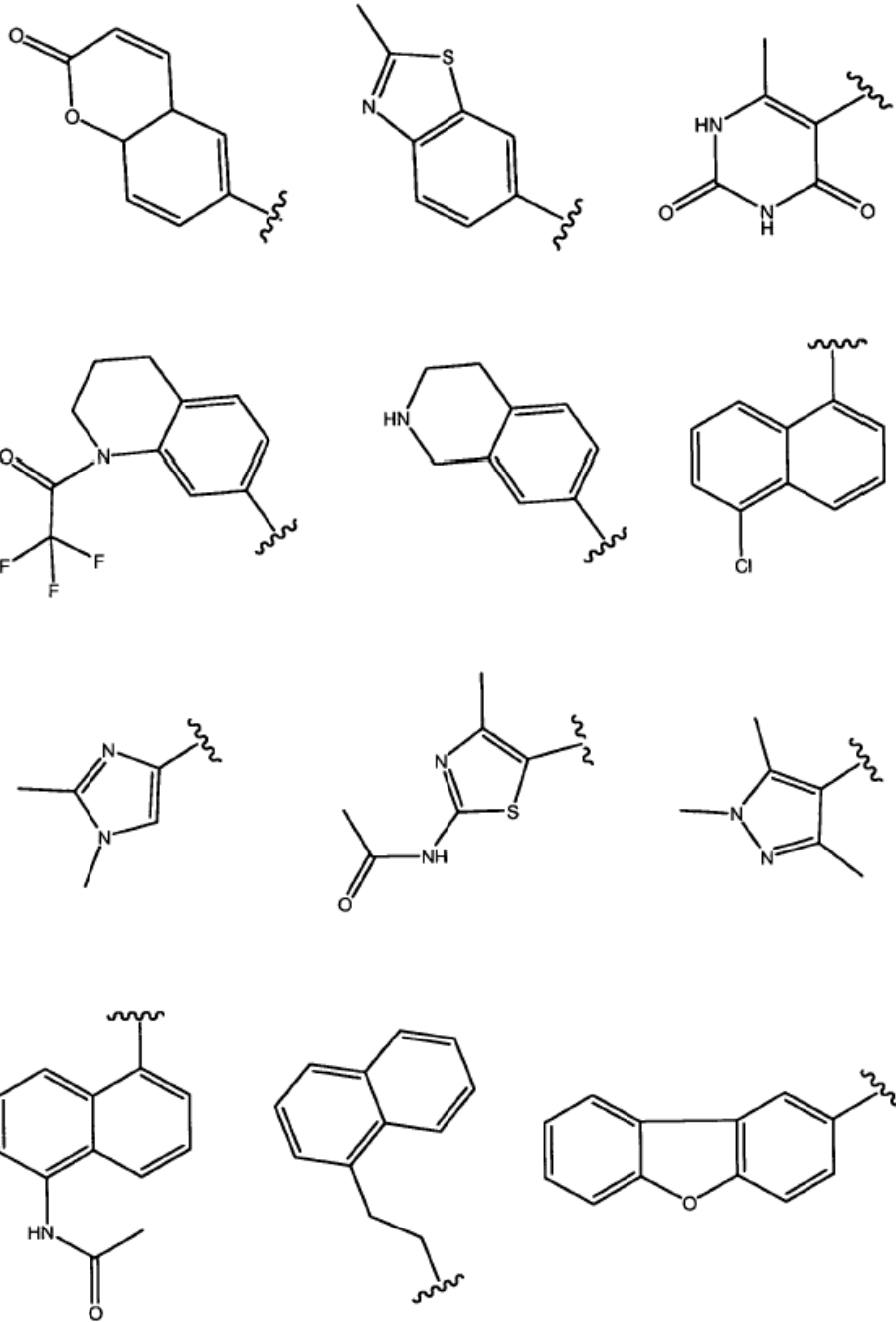
con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{2h}$ ,  $R^{3h}$ ,  $R^{4h}$  y  $R^{5h}$  representa un resto  $-N(R^{11h})-S(=O)_2-R^{12h}$ ;

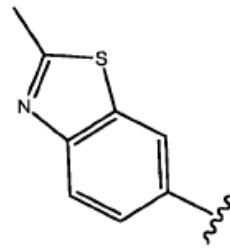
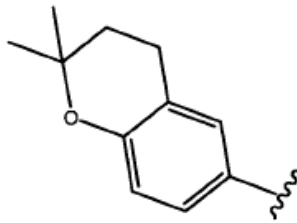
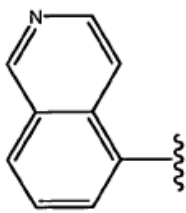
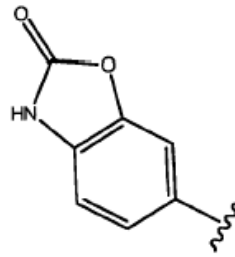
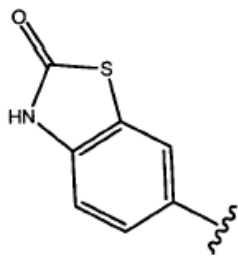
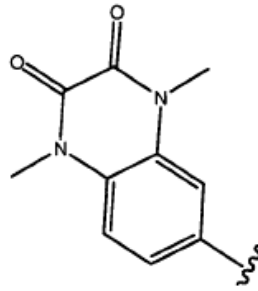
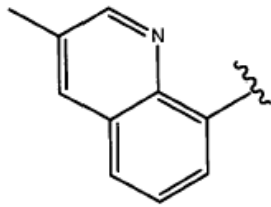
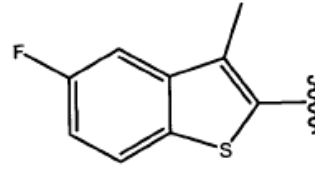
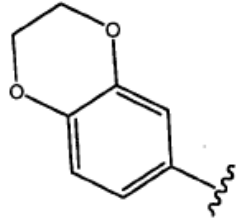
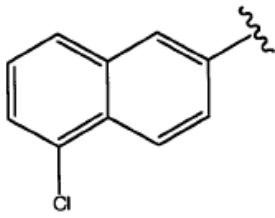
5 y

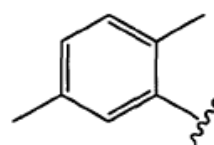
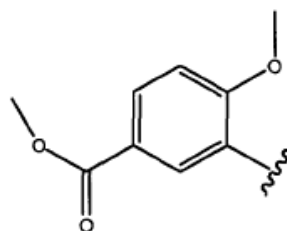
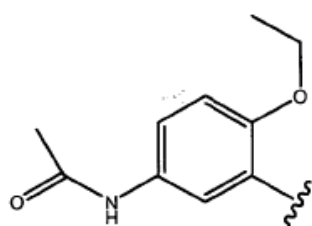
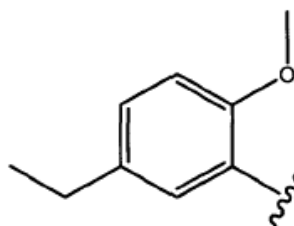
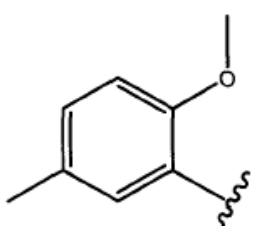
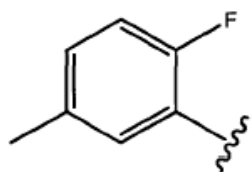
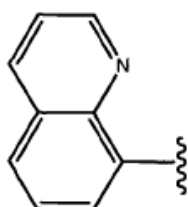
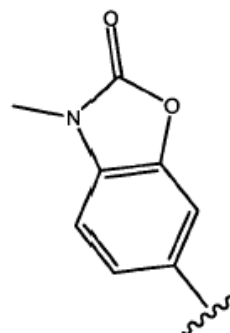
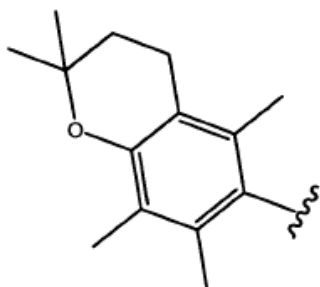
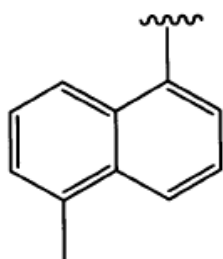
$R^{12h}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en

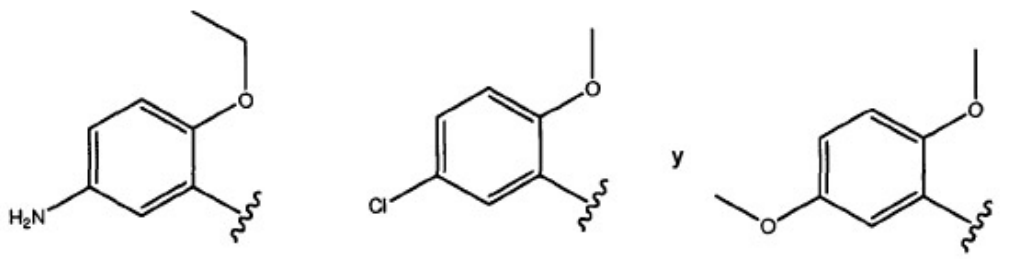












5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

También se prefiere un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub> facilitada anteriormente, en la que R<sup>2h</sup> representa un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

y

B, A<sup>h</sup>, D<sup>h</sup>, R<sup>1h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup>, R<sup>5h</sup>, R<sup>11h</sup> y R<sup>12h</sup> tienen el significado según lo definido anteriormente;

10 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

También se prefiere un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub> facilitada anteriormente,

15 en la que

R<sup>3h</sup> representa un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

y

B, A<sup>h</sup>, D<sup>h</sup>, R<sup>1h</sup>, R<sup>2h</sup>, R<sup>4h</sup>, R<sup>5h</sup>, R<sup>11h</sup> y R<sup>12h</sup> tienen el significado según lo definido anteriormente;

20 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

También se prefiere un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub> facilitada anteriormente,

en la que

25 R<sup>4h</sup> representa un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

y

B, A<sup>h</sup>, D<sup>h</sup>, R<sup>1h</sup>, R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>5h</sup>, R<sup>11h</sup> y R<sup>12h</sup> tienen el significado según lo definido anteriormente;

30 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

También se prefiere un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub> facilitada anteriormente,



en la que

$R^{5h}$  representa un resto  $-N(R^{11h})-S(=O)_2-R^{12h}$ ;

y

$B, A^h, D^h, R^{1h}, R^{2h}, R^{3h}, R^{4h}, R^{11h}$  y  $R^{12h}$  tienen el significado según lo definido anteriormente;

- 5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

También se prefiere un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido seleccionado del grupo que consiste en

- 10 [1] clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida,  
 [2] yoduro de 2,2-dimetil-6-(N-metilnaftalen-1-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio,  
 [3] clorhidrato de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida,  
 [4] clorhidrato de 5-cloro-3-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)benzo[b]tiofen-2-sulfonamida,  
 [5] clorhidrato de 5-cloro-3-metil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)benzo[b]tiofen-2-sulfonamida,  
 15 [6] clorhidrato de 4-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida,  
 [7] clorhidrato de 4-metil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida,  
 [8] clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-2-sulfonamida,  
 [9] clorhidrato de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-2-sulfonamida,  
 [10] clorhidrato de 6-cloro-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,  
 20 [11] clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)bencensulfonamida,  
 [12] diclorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)piridin-3-sulfonamida,  
 [13] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,  
 [14] éster terc-butílico del ácido 6-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,  
 25 [15] éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,  
 [16] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,  
 [17] éster terc-butílico del ácido 6-(2-metoxi-5-metil-bencensulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,  
 [18] éster terc-butílico del ácido 6-(piridin-3-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 30 [19] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico  
 [20] éster terc-butílico del ácido 6-(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico  
 [21] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico  
 35 [23] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico  
 [24] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico  
 [25] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico

- [26] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- [27] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [28] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [29] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- 5 [30] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico
- [31] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [32] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-dimetilaminonaftalen-1-sulfónico
- [33] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-oxo-4a,8a-dihidro-2H-cromen-6-sulfónico
- [34] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico
- 10 [35] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [36] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-sulfónico
- [37] clorhidrato de N-[4-etoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-fenil]-acetamida
- [38] clorhidrato del éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il-sulfamoil)-benzoico
- 15 [39] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico
- [40] diclorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico
- [41] diclorhidrato de 5-amino-2-etoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [42] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- 20 [43] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico
- [44] clorhidrato de N-[4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-tiazol-2-il]-acetamida
- [45] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico
- [46] clorhidrato de N-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-naftalen-1-il]-acetamida
- [47] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-naftalen-1-il-etansulfónico
- 25 [48] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico
- [49] clorhidrato de 2,5-dimetoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [50] clorhidrato de 5-cloro-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [51] clorhidrato de 2,5-dimetil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [52] clorhidrato de 2-fluoro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- 30 [53] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [54] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [55] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- [56] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- 35 [57] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico

- [58] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- [59] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [60] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- 5 [61] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico
- [63] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfónico
- [64] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [65] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico
- [66] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- 10 [67] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [68] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 1,4-dimetil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-sulfónico
- [69] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [71] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 7-cloro-benzo[1,2,5] oxadiazol-4-sulfónico
- 15 [72] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- [73] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico
- [74] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfónico
- [76] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-metilbenzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [77] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- 20 [78] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- [79] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido isoquinolin-5-sulfónico
- [80] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico
- [81] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [82] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-croman-6-sulfónico
- 25 [83] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico
- [84] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2H-cromen-6-sulfónico
- [85] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico
- [86] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-bencensulfonamida
- 30 [87] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-sulfónico
- [88] clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [89] clorhidrato de (2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [90] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- 35 [91] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-naftalen-1-sulfónico
- [92] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico

- [93] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- [94] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- 5 [95] clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [96] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [98] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfónico
- [99] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [100] clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico
- 10 [101] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico
- [102] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [103] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [104] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [105] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- 15 [106] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- [107] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico
- [108] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [109] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [110] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- 20 [111] diclorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido isoquinolin-5-sulfónico
- [112] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico
- [113] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [114] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-croman-6-sulfónico
- [115] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico
- 25 [116] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-sulfónico
- [117] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2-oxo-2H-cromen-6-sulfónico
- [118] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida
- [119] clorhidrato de N-[4-etoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il-sulfamoil)-fenil]-acetamida
- [120] clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida
- 30 [121] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [122] clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida
- [123] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico
- [124] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico
- [125] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- 35 [126] clorhidrato de 6-cloro-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

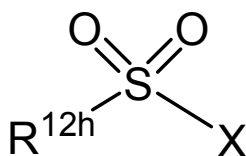
- [127] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [128] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [129] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- [130] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- 5 [131] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [132] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [133] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [134] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- 10 [137] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico
- [138] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico
- [139] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- [140] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- [141] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- 15 [142] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [143] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [144] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [145] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- [146] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- 20 [147] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [148] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [149] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-bencensulfonamida
- 25 [150] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-bencensulfonamida
- [151] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [152] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [153] (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico y
- 30 [154] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [155] (2-ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [156] clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [157] (2-ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico y
- 35 [158] clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o

en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahidroisoquinolina sustituido de fórmula general *Ih*, en el que al menos un compuesto de fórmula general *IVh*,

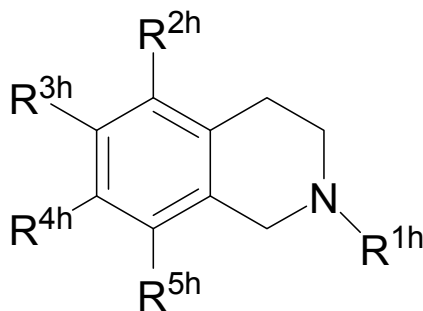
5



IVh,

en la que  $R^{12h}$  tiene el significado facilitado anteriormente y X representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, de manera particularmente preferible un átomo de cloro, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general *VhA*

10



VhA,

en la que  $R^{1h}$  a  $R^{5h}$  tienen el significado facilitado anteriormente, con la condición de que al menos un sustituyente del grupo que consiste en  $R^{2h}$ ,  $R^{3h}$ ,  $R^{4h}$  y  $R^{5h}$  representa un resto  $-N(H)(R^{1h})$ , en la que  $R^{1h}$  tiene el significado facilitado anteriormente, o un derivado protegido del mismo, en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en piridina, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina y dietilisopropilamina, preferiblemente a una temperatura entre 0°C y 30°C.

15

Si los compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos de fórmula general *Ih* se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, procedimientos cromatográficos o cristalización con reactivos quirales.

20

Los compuestos de fórmula general *IV* y/o *IVhA* están disponibles comercialmente en la mayoría de los casos o pueden prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

25

Los compuestos de fórmula general *V* y/o *VhA* están disponibles comercialmente en la mayoría de los casos o pueden prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

En particular, los compuestos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un grupo amino en la posición 5 pueden prepararse partiendo de compuestos de 5-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Un procedimiento para la preparación de los últimos compuestos se describe en K. V. Rao *et al.*, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1973, 10, 213 a 215.

30

En particular, los compuestos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un grupo amino en la posición 6 están disponibles comercialmente o pueden prepararse partiendo de compuestos de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Un procedimiento para la preparación de los últimos compuestos se describe en G. J. Quallich, Journal of Organic Chemistry, 1998, 63, 4116 a 4119.

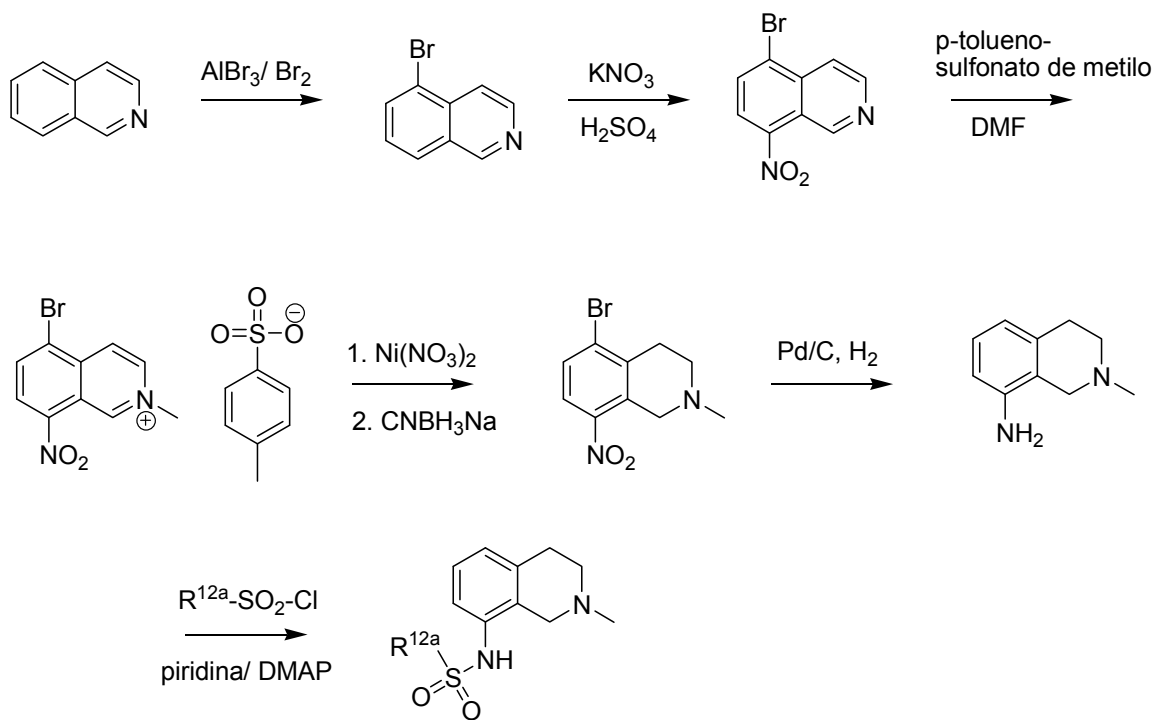
Los compuestos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un grupo nitro en la posición 6 u 8 pueden prepararse por procedimientos establecidos descritos en M. Tercel, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, 39, 1084 a 1094.

5 En particular, los compuestos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un grupo amino en la posición 7 están comercialmente disponibles o pueden prepararse partiendo de compuestos de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Un procedimiento para la preparación de los últimos compuestos se describe en J. F. Ajao *et al.*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1985, 22, 329 a 331.

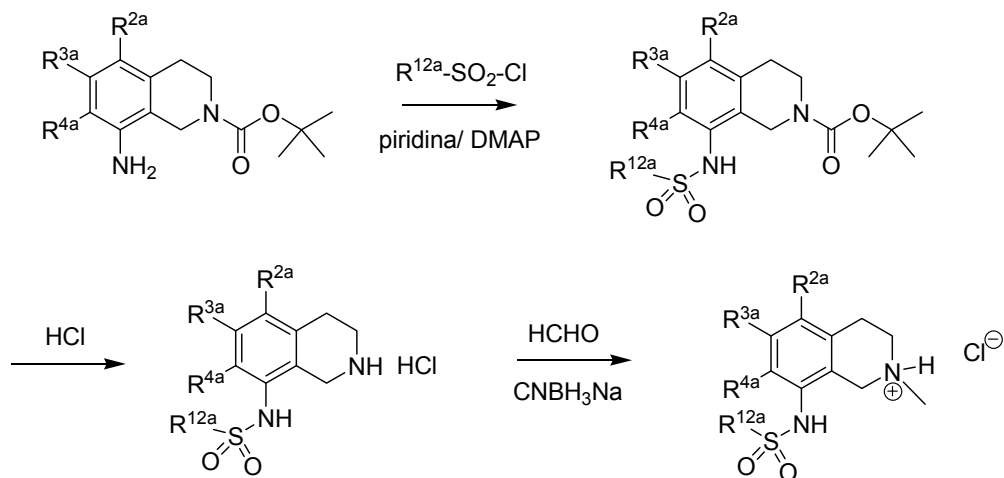
Los compuestos N-metil-8-amino-sustituidos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se prepararon por bromación y nitración de las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas correspondientes seguido por dos etapas de condiciones de reducción habituales según se describe en M. Rey, *Helvetica Chimica Acta*, 1985, 66, 1828 a 1834.

10 En los siguientes esquemas 1 a 7, pueden usarse grupos protectores para el átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos incluyen derivados de imida cíclicos, tales como maleimidas o succinimidas, una variedad de carbamatos, tales como terc-butoxi-carbonilo (BOC) y fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc)m, una variedad de amidas, tales como acetamidas, y derivados de alquil y aril amina, tal como N-bencil o N-alil aminas. Ejemplos adicionales de grupos protectores de nitrógeno pueden encontrarse en libros de referencia tales como *Protective groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & sons, 1999.

Preparación de compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos de fórmula general Ia (esquema 1 y 2)

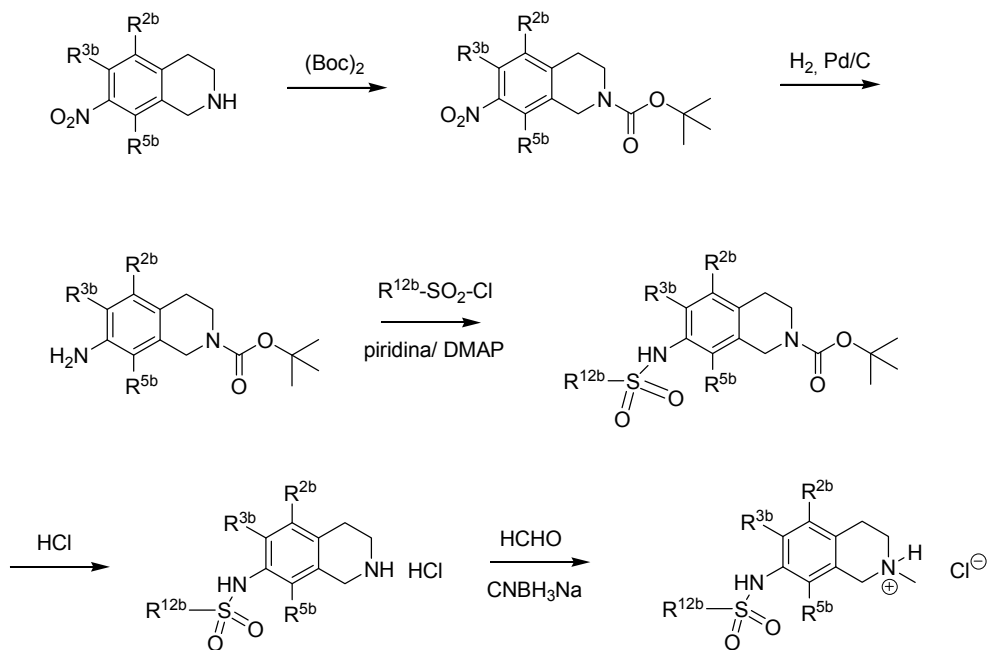


Esquema 1.



**Esquema 2.**

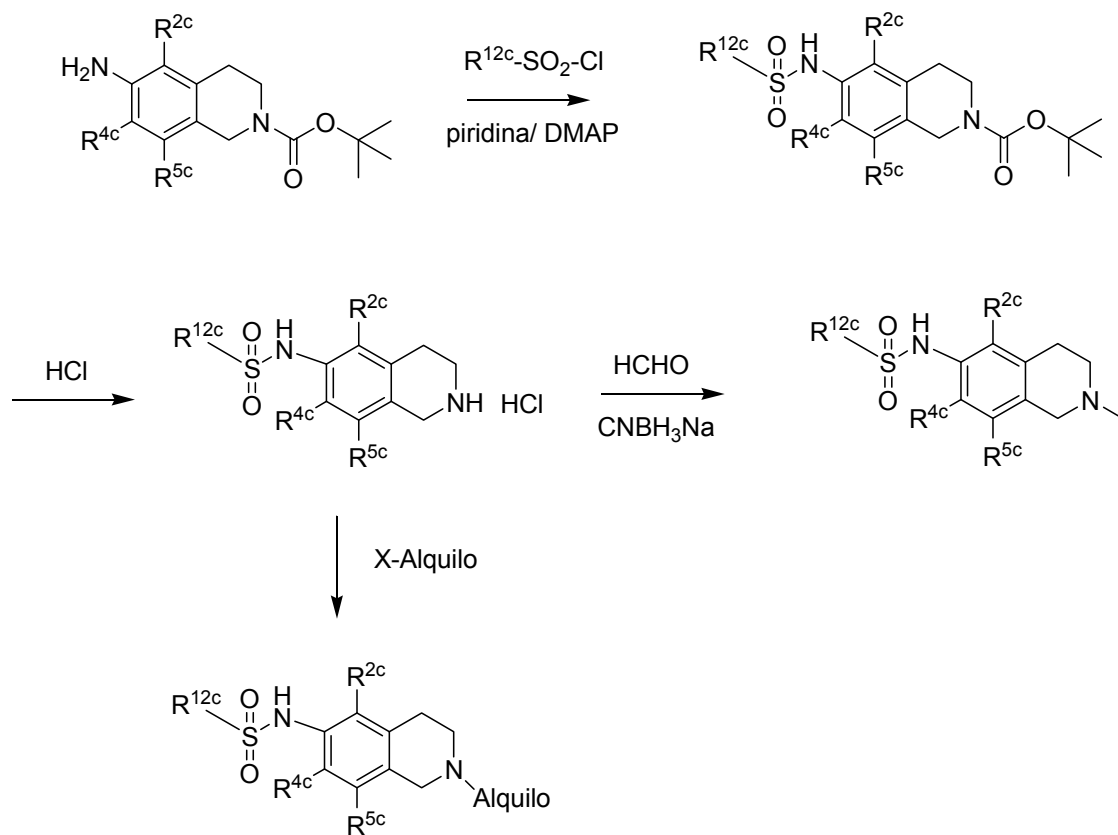
Preparación de compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos de fórmula general Ib (esquema 3)



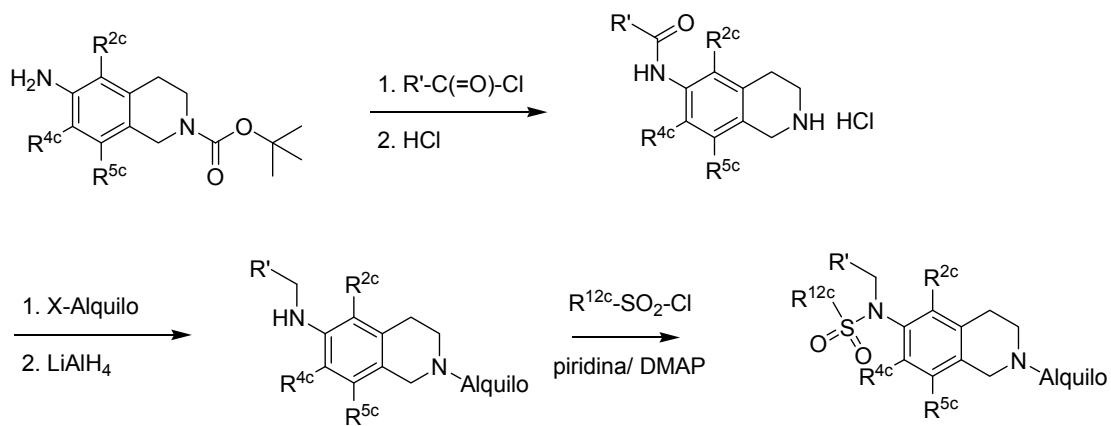
**Esquema 3.**

Preparación de compuestos tetrahydroisoquinolina sustituidos de fórmula general Ic (esquema 4, 5 y 6)

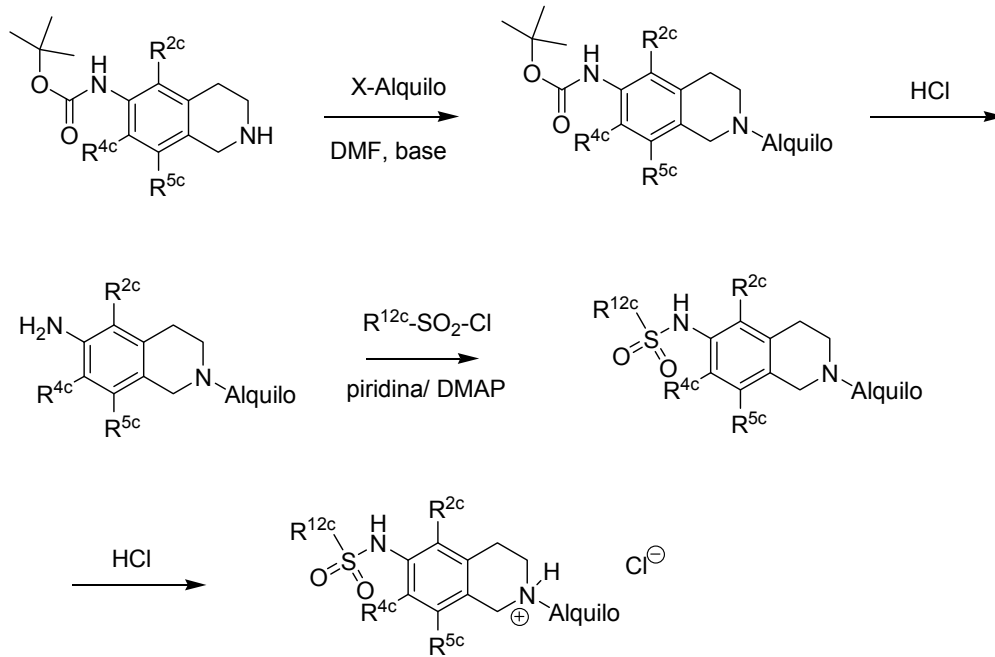




Esquema 4.

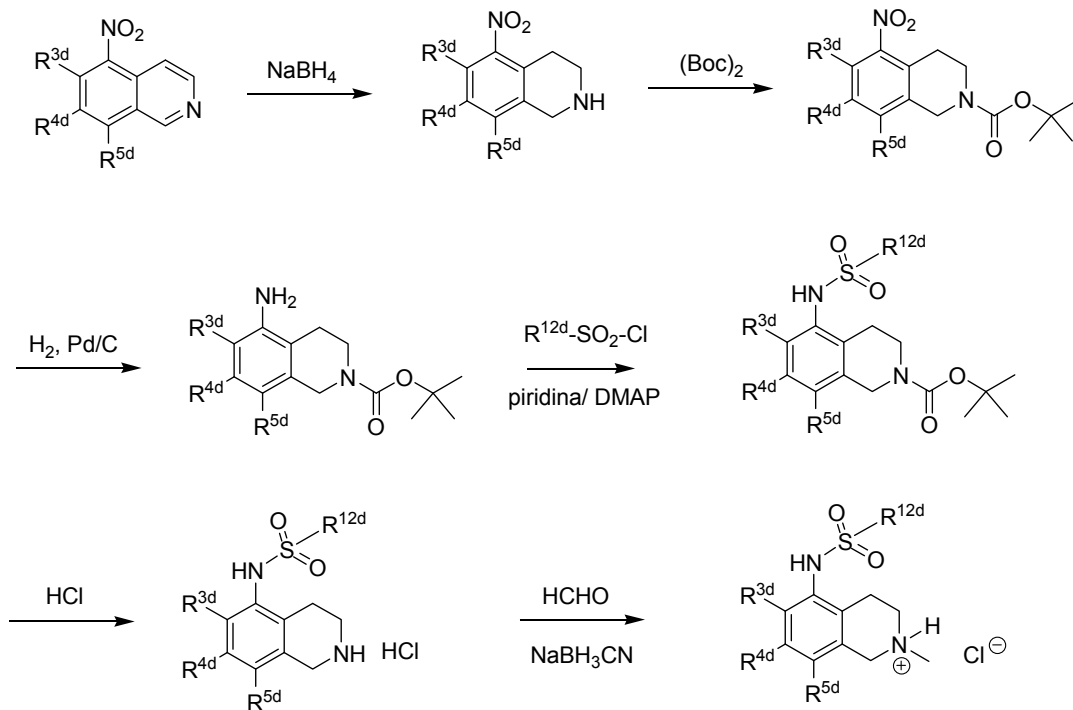


Esquema 5.

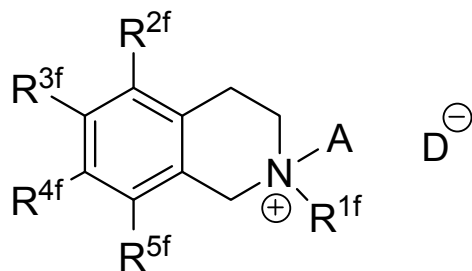
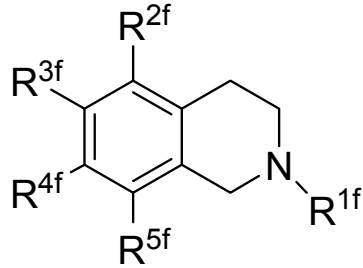


Esquema 6.

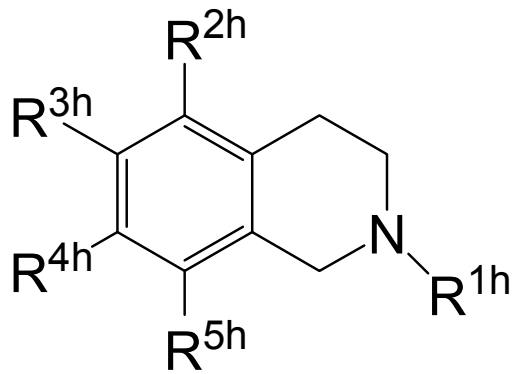
Preparación de compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos de fórmula general Id (esquema 7)



Esquema 7.

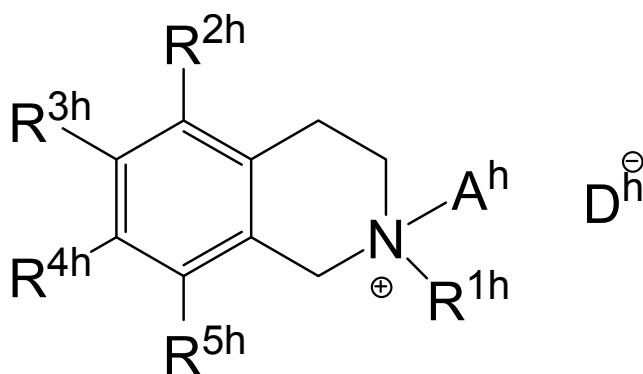


5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una sal de un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sub>h</sub>, en el que al menos un compuesto de fórmula general VI<sub>hA</sub>,



VI<sub>hA</sub>,

10 en la que R<sup>1h</sup> a R<sup>5h</sup> tienen el significado facilitado anteriormente, preferiblemente con la condición de que al menos un sustituyente del grupo que consiste en R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup> represente un resto -NR<sup>11h</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>, en el que R<sup>11h</sup> y R<sup>12h</sup> tienen el significado facilitado anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general A<sup>h</sup>-D<sup>h</sup>, en donde A<sup>h</sup> y D<sup>h</sup> tienen el significado facilitado anteriormente, en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en acetona, tetrahidrofurano, agua, acetato de etilo, cloroformo, acetonitrilo, diclorometano y mezclas de los mismos, para producir al menos una sal de fórmula general I<sub>h</sub>,



Ih,

5 en la que  $A^h$ ,  $D^h$  y  $R^{1h}$  a  $R^{5h}$  tienen el significado facilitado anteriormente con la condición de que al menos un sustituyente del grupo que consiste en  $R^{2h}$ ,  $R^{3h}$ ,  $R^{4h}$  y  $R^{5h}$  represente un resto  $-NR^{11h}-S(=O)_2-R^{12h}$ , en el que  $R^{11h}$  y  $R^{12h}$  tienen el significado facilitado anteriormente.

El término "sal" debe entenderse que significa cualquier forma de los compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos de fórmula general I en la que asumen una forma iónica o están cargados y se acoplan con un contraión (un catión o un anión) o están en disolución. También debe entenderse por esto los complejos del compuesto activo con otros iones y moléculas, en particular complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

10 La expresión "sal fisiológicamente aceptable" en particular se entiende, en el contexto de esta invención, como sal formada (según se definió anteriormente) o bien con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos, o bien con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos  
 15 particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclóridrato o clorhidrato, metyoduro, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con  $NH_4$ .

20 Los solvatos, preferentemente hidratos, de los compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos de fórmula general I o cada vez que aparece de estereoisómeros correspondientes también pueden obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

25 El término "solvato" según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma de los compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos de fórmula general I en la que se han unido a ella mediante unión no covalente a otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo, metanolato.

A continuación, se describen procedimientos para la determinación de la actividad farmacológica de los compuestos sustituidos de tetrahydroisoquinolina.

#### Procedimientos farmacológicos:

#### 30 I) UNIÓN AL RECEPTOR DE SEROTONINA 5-HT<sub>6</sub>

Se suministraron membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante 5HT<sub>6</sub>-humano por Receptor Biology. En dichas membranas, la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el procedimiento de B. L. Roth *et al.* [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and  
 35 Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] con los siguientes ligeros cambios. La parte respectiva de la descripción bibliográfica se incorpora por el presente documento por referencia y forma parte de la divulgación.

Se diluye la membrana comercial (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM,  $MgCl_2$  10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [<sup>3</sup>H]-LSD a una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200  $\mu$ l. Se inicia la

incubación mediante la adición de 100 µl de la suspensión de membrana, ( $\approx$  2,9 µg de proteína de membrana) y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se finaliza mediante filtración rápida en un colector de células Brandel a través de filtros de fibra de vidrio fabricados por Schleicher & Schuell GF 3362, pretratados con una disolución de polietilenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros se transfieren a matraces y se añaden a cada matraz 5 ml de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se permite que los frascos alcancen el equilibrio durante varias horas antes del recuento, con un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. Se determina la unión no específica en presencia de 100 µM de serotonina. Las pruebas se realizaron por triplicado. Se calcularon las constantes de inhibición ( $K_i$ , nM) mediante análisis de regresión no-lineal usando el programa EBDA/LIGAND descrito en Munson y Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220, cuya parte respectiva se incorpora por el presente documento por referencia y forma parte de la divulgación.

## II.) MEDICIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS (MODELO DE COMPORTAMIENTO):

Se usan ratas W macho (200-270 g) obtenidas de Harlan, S.A. Los animales se aclimataron a las instalaciones durante al menos 5 días antes de que se sometieran a cualquier tratamiento. Durante éste período los animales se alojaron (en grupos de cinco) en jaulas translúcidas y dotadas con alimento y agua a voluntad. Al menos 24 horas antes del inicio del tratamiento, los animales se adaptan a condiciones de alojamiento individual.

Se determina entonces el efecto agudo de los compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos según la presente invención en ratas sometidas a ayuno tal como sigue:

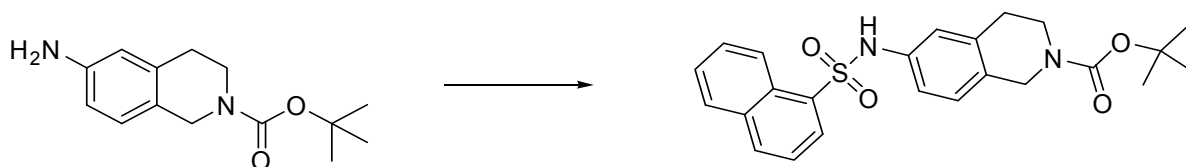
Las ratas se sometieron a ayuno durante 23 horas en sus jaulas individuales. Tras este período, a las ratas se les dosifica por vía oral o por intraperitoneal una composición que comprende un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido o una composición correspondiente sin dicho compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido (vehículo). Inmediatamente después de eso, se le deja a la rata alimento pesado previamente y se mide la ingesta de alimento acumulativa tras 1, 2, 4 y 6 horas.

Se describe también dicho procedimiento de medición de la ingesta de alimento en publicaciones bibliográficas de Kask *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224 y Turnbull *et al.*, *Diabetes*, Vol. 51, August 2002. Las partes respectivas de las descripciones se incorporan por el presente documento por referencia y forman parte de la divulgación.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

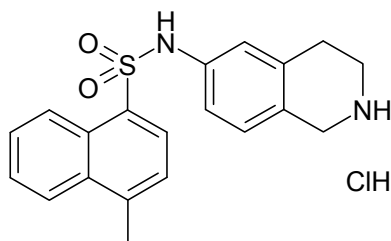
### Preparación del compuesto de ejemplo 15:

**Éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**



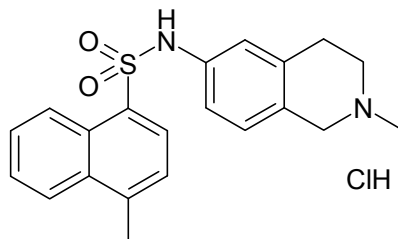
Se añadió cloruro de 4-metil-naftalen-1-sulfonilo (310 mg, 1,288 mmol) a una disolución de 6-amino-3,4-dihydroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (318 mg, 1,28 mmol), piridina (102 mg, 1,28 mmol) y dimetilaminopiridina (15 mg) en diclorometano (50 ml). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua, se seco sobre sulfato de sodio y se filtró. Se diluyeron los extractos orgánicos con etanol y la evaporación final proporcionó el compuesto del título (435 mg, 74%).

Se prepararon los compuestos de ejemplo 13, 14, 16, 17, 18 de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del compuesto de ejemplo 15.

**Preparación del compuesto de ejemplo 6: clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico**

5 Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno [2,0 M en dietileter] a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (390 mg, 0,86mmol) en acetato de etilo (15 ml). Se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente para precipitar el clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico (320 mg, 95%).

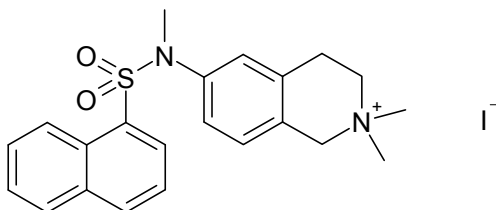
10 Se prepararon los compuestos de ejemplo 1, 4, 8, 10, 11 y 12 de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del compuesto de ejemplo 6.

**Preparación del compuesto de ejemplo 7:****Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico**

15 Se trató una disolución de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico (254 mg, 0,72 mmol) en acetonitrilo (15 ml) con formaldehído (disolución acuosa al 37%, 1 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (210mg, 3,3 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante 2 horas tras la adición de ácido acético (pH 7). Tras agitar durante toda la noche, se evaporó la mezcla y se repartió el residuo entre cloroformo y agua. Se separó la fase orgánica y se evaporó dando la base libre bruta que se purificó mediante cromatografía eluyendo con metanol al 2% en cloroformo. El tratamiento con una disolución de cloruro de hidrógeno etéreo 2,0 M dio el compuesto del título como la sal de clorhidrato (104 mg, 41%).

20

Se prepararon los compuestos de ejemplo 3, 4 y 9 de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del compuesto de ejemplo 7.

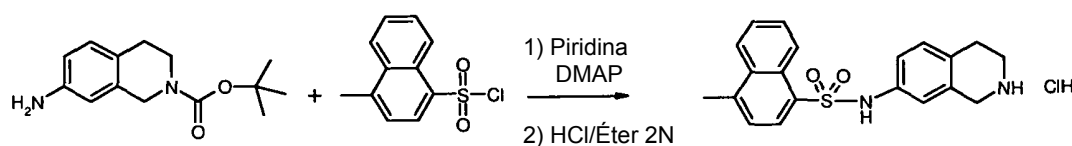
**Preparación del compuesto de ejemplo 2:****Yoduro de 2,2-dimetil-6-[metil-(naftalen-1-sulfonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio**

Se disolvieron clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico (100 mg, 0,26 mmol) y carbonato de potasio (111 mg, 0,80 mmol) en acetona (20 ml) y se añadió yoduro de metilo (150mg, 1,04mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se evaporó la disolución y se cristalizó la sal de amonio cuaternario bruta mediante la adición de etanol (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 91%).

5

#### Preparación del compuesto de ejemplo 55

##### Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico



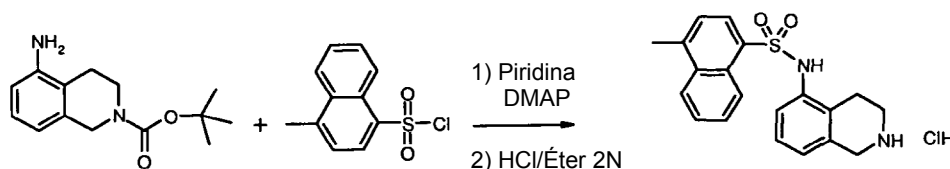
10 A una disolución de 7-amino-2-N-BOC-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (318 mg, 1,28 mmol), piridina (102 mg, 1,28 mmol) y dimetilaminopiridina (15 mg) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de 4-metil-naftalen-1-sulfonilo (310 mg, 1,288 mmol). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se diluyeron los extractos orgánicos en acetato de etilo (15 ml) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 2,0 M en dietil éter. Se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente para precipitar el clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico (292 mg, 83%)

15  $[MH]^+ = 353$ .

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,67 (s, 3 H) 2,77 (t,  $J=6,06$  Hz, 2 H) 3,21 (m, 2 H) 4,07 (sa, 2 H) 6,89 (d,  $J=1,95$  Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 7,46 (d,  $J=7,42$  Hz, 1 H) 7,65 - 7,76 (m, 2 H) 8,12 (t,  $J=7,23$  Hz, 2 H) 8,72 (d,  $J=7,82$  Hz, 1 H) 9,14 (sa, 2 H) 10,72 (s, 1 H)

#### Preparación del compuesto de ejemplo 91

##### 20 Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-naftalen-1-sulfónico



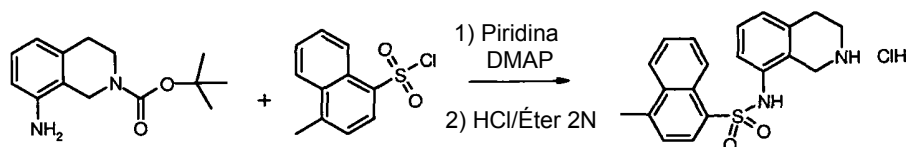
25 A una disolución de 5-amino-2-N-BOC-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (318 mg, 1,28 mmol), piridina (102 mg, 1,28 mmol) y dimetilaminopiridina (15 mg) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de 5-metil-naftalen-1-sulfonilo (310 mg, 1,288 mmol). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se diluyeron los extractos orgánicos en acetato de etilo (15 ml) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (2,0 M) en dietil éter. Se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente para precipitar el clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-naftalen-1-sulfónico ((274mg, 78%)

$[MH]^+ = 353$ .

30 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,72 (s, 3 H) 2,85 (sa, 2 H) 3,16 (sa, 2 H) 4,15 (sa, 2 H) 6,65 (d,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 6,93 - 7,13 (m, 2 H) 7,45 (d,  $J=7,62$  Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 7,71 (sa, 1 H) 7,93 (d,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 8,19 (sa, 1 H) 8,72 (d,  $J=6,44$  Hz, 1 H) 9,15 (sa, 2 H) 10,00 (s, 1 H)

#### Preparación del compuesto de ejemplo 140

##### Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico

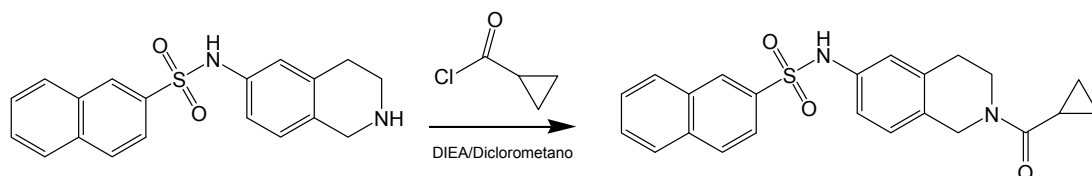


5 A una disolución de 8-amino-2-N-BOC-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (318 mg, 1,28 mmol) y dimetilaminopiridina (15 mg) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de 4-metil-naftalen-1-sulfonilo (310 mg, 1,288 mmol). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se diluyeron los extractos orgánicos en acetato de etilo (15 ml) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (2,0 M) en dietil éter. Se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente para precipitar el clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico (274 mg, 78%)

$[MH]^+ = 353$ .

#### Preparación del compuesto de ejemplo 155

#### 10 (2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il) amida del ácido naftalen-2-sulfónico

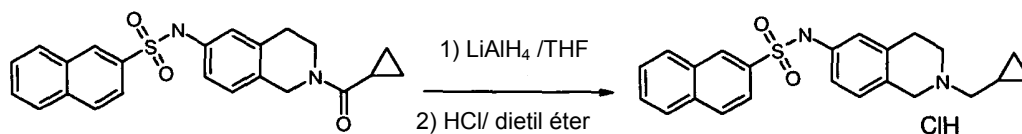


15 A una disolución de (1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)amida del ácido naftalen-2-sulfónico en diclorometano (50 ml) se le añadieron N-etil-diisopropilamina (194 mg, 1,50 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (105 mg, 1 mmol). Tras agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se lavó la mezcla con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y se recristalizó en etanol dando (2-ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il) amida del ácido naftalen-2-sulfónico (310 mg, 76%)  $[MH]^+ = 407$ .

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,68 (m, 4 H) 1,95 (sa, 1 H) 2,60 (sa, 1 H) 2,72 (sa, 1 H) 3,54 (sa, 1 H) 3,75 (sa, 1 H) 4,41 (sa, 1 H) 4,69 (sa, 1 H) 6,86 - 7,02 (m, 3 H) 7,65 (td,  $J=7,76$ , 1,32 Hz, 2 H) 7,76 (dd,  $J=8,72$ , 1,39 Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J=7,76$  Hz, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 10,25 (sa, 1 H)

#### 20 Preparación del compuesto de ejemplo 156

#### Clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)amida del ácido naftalen-2-sulfónico

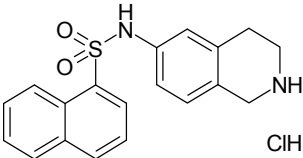
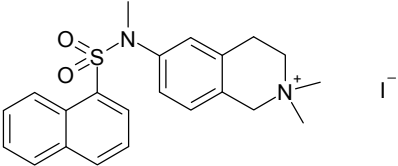


25 A una solución de hidruro de aluminio y litio 1,0 M en tetrahydrofurano (5 ml, 5 mmol) bajo nitrógeno, se le añadió (2-ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)amida del ácido naftalen-2-sulfónico (200 mg, 0,49 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió agua y se filtró la mezcla. Se extrajo el filtrado con diclorometano y se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice con  $CHCl_3$ -MeOH (98:2). A una disolución de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)amida del ácido naftalen-2-sulfónico en acetato de etilo (3 ml) se le añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 2,0 M en dietil éter (2 ml). Se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente para precipitar el clorhidrato de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)amida del ácido naftalen-2-sulfónico ((126 mg, 60%)  $[MH]^+ = 394$ .

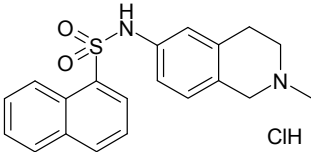
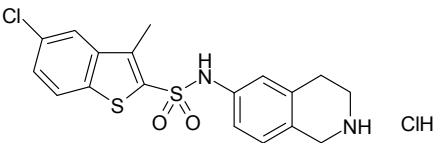
30 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,38 (m, 2 H) 0,62 (m, 2 H) 1,06 - 1,19 (m, 1 H) 2,86 - 3,12 (m, 4 H) 3,19 (m, 1 H) 3,61 (m, 1 H) 4,15 (dd,  $J=15,09$ , 7,47 Hz, 1 H) 4,34 - 4,45 (m, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 3 H) 7,68 (td,  $J=7,47$ , 1,39 Hz, 2 H)



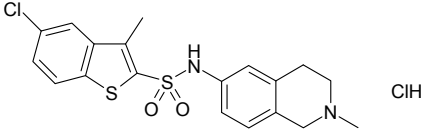
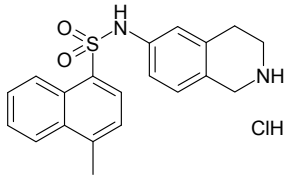
7,81 (dd,  $J=8,72$ , 1,83 Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J=7,76$  Hz, 1 H) 8,15 (d,  $J=7,47$  Hz, 1 H) 8,10 (d,  $J=8,72$  Hz, 1 H) 8,49 (d,  $J=1,32$  Hz, 1 H) 10,49 (sa, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de $^1\text{H}$   | EM (APCI (M+H) $^+$ ) |
|----|---|--|---|-----------------------|
| 1  |   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico    | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ ppm 2,73 - 2,84 (m, 2 H)<br>3,19 (s, 2 H)<br>4,02 (s, 2 H)<br>6,83 - 6,92 (m, 2 H)<br>6,92 - 6,99 (m, 1 H)<br>7,56 - 7,69 (m, 2 H)<br>7,69 - 7,77 (m, 1 H)<br>8,05 (d, $J=8,06$ Hz, 1 H)<br>8,16 - 8,24 (m, 2 H)<br>8,71 (d, $J=8,49$ Hz, 1 H)<br>9,23 (s, 2 H)<br>10,79 (s, 1 H) | 339                   |
| 2  |  | Yoduro de 2,2-dimetil-6-[metil-(naftaleno-1-sulfonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio | RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ ppm 2,95 - 3,03 (m, 2 H)<br>3,11 (s, 6 H)<br>3,15 (s, 3 H)<br>3,56 - 3,68 (m, 2 H)<br>4,56 (s, 2 H)<br>7,01 - 7,13 (m, 3 H)<br>7,42 - 7,51 (m, 1 H)<br>7,56 - 7,64 (m, 1 H)<br>7,64 - 7,71 (m, 1 H)<br>8,03 - 8,15 (m, 3 H)<br>8,29 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H)                         | 381                   |

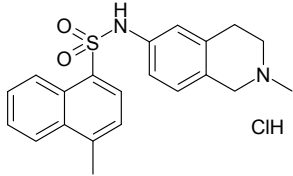
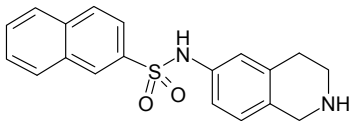
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H   | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|--|---|-------------------------------|
| 3  |    | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 3,02 - 3,12 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 2 H) 6,82 - 6,95 (m, 3 H) 7,57 - 7,76 (m, 3 H) 8,06 (d, <i>J</i> =7,76 Hz, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 2 H) 8,69 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H)        | 353                           |
| 4  |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,83 - 2,91 (m, 2 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 6,95 - 7,05 (m, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 8,00 (d, <i>J</i> =1,90 Hz, 1 H) 8,06 (d, <i>J</i> =8,64 Hz, 1 H) 9,27 (s, 2 H) 10,89 (s, 1 H) | 393                           |

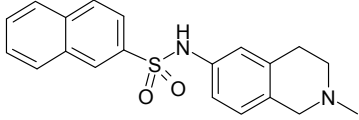
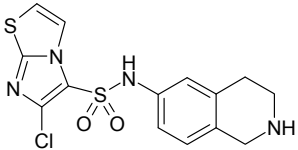
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H   | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|---|-------------------------------|
| 5  |    | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfónico | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,96 (s, 2 H) 3,48 (m, 2 H) 4,21 (s, 2 H) 6,93 - 7,12 (m, 3 H) 7,48 - 7,63 (m, 1 H) 7,99 (d, <i>J</i> =1,90 Hz, 1 H) 8,05 (d, <i>J</i> =8,64 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H)                       | 407                           |
| 6  |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico                        | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,67 (s, 3 H) 2,72 - 2,84 (m, 2 H) 3,19 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 6,78 - 6,91 (m, 2 H) 6,91 - 7,00 (m, 1 H) 7,46 (d, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H) 7,60 - 7,77 (m, 2 H) 8,07 - 8,17 (m, 2 H) 8,67 - 8,78 (m, 1 H) 9,23 (s, 2 H) 10,74 (s, 1 H) | 353                           |

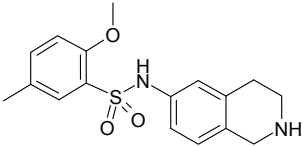
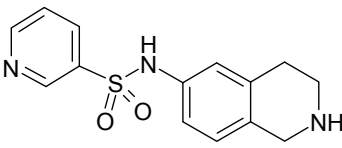
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H  | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|--|--|-------------------------------|
| 7  |    | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,67 (s, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 2,97 (m, 2 H) 3,46 (m, 2 H) 4,13 (m, 2 H) 6,82 - 6,97 (m, 3 H) 7,47 (d, <i>J</i> =7,62 Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 2 H) 8,12 (d, <i>J</i> =7,47 Hz, 2 H) 8,72 (d, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H)       | 367                           |
| 8  |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,80 - 2,89 (m, 2 H) 3,22 (t, <i>J</i> =6,15 Hz, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 6,89 - 7,07 (m, 3 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,99 (d, <i>J</i> =7,62 Hz, 1 H) 8,03 - 8,16 (m, 2 H) 8,47 (d, <i>J</i> =0,59 Hz, 1 H) 9,22 (s, 2 H) 10,52 (s, 1 H) | 339                           |

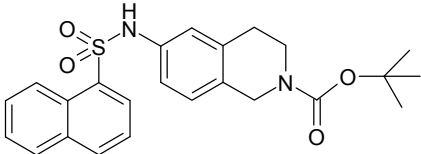
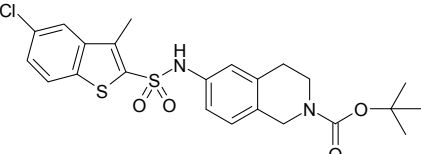
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H   | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|---|-------------------------------|
| 9  |    | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico             | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,79 (s, 3 H) 2,95 (m, 2 H) 3,23 (m, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 3 H) 7,61 - 7,70 (m, 2 H) 7,78 (dd, <i>J</i> =8,60, 1,95 Hz, 1 H) 7,99 (d, <i>J</i> =7,82 Hz, 1 H) 8,08 (d, <i>J</i> =8,99 Hz, 1 H) 8,13 (d, <i>J</i> =8,21 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H) | 353                           |
| 10 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 2,80 - 2,91 (m, 2 H) 3,25 (m, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 6,93 - 6,99 (m, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =4,39 Hz, 1 H) 8,07 (d, <i>J</i> =4,39 Hz, 1 H) 9,31 (s, 2 H) 11,18 (s, 1 H)   | 369                           |

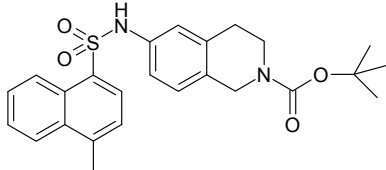
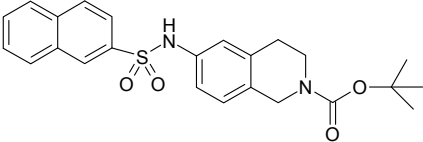
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H  | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|--|-------------------------------|
| 11 | <br>CIH          | Clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,80 - 2,88 (m, 2 H) 3,24 (t, <i>J</i> =6,15 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 6,87 - 6,97 (m, 2 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,55 (d, <i>J</i> =1,90 Hz, 1 H) 9,28 (s, 2 H) 9,99 (s, 1 H)   | 333                           |
| 12 | <br>CIH<br>CIH | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico  | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,90 (t, <i>J</i> =6,01 Hz, 2 H) 3,27 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 6,93 - 7,05 (m, 2 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,61 (dd, <i>J</i> =8,06, 4,83 Hz, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 1 H) 8,78 (dd, <i>J</i> =4,83, 1,46 Hz, 1 H) 8,89 (d, <i>J</i> =2,05 Hz, 1 H) 9,31 (s, 2 H) 10,66 (s, 1 H) | 290                           |

(continuación)

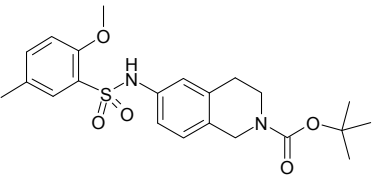
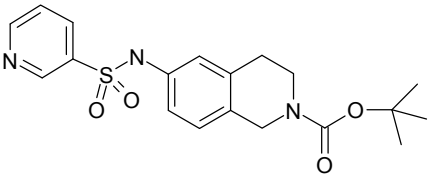
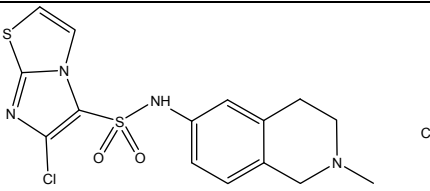
| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H   | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|---|-------------------------------|
| 13 |    | Éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico                        | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,55 (t, <i>J</i> =5,71 Hz, 2 H) 3,38 (t, <i>J</i> =5,86 Hz, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 6,72 - 6,85 (m, 2 H) 6,85 - 6,96 (m, 1 H) 7,52 - 7,78 (m, 3 H) 8,05 (d, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 8,69 (d, <i>J</i> =8,35 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H) | 439                           |
| 14 |  | Éster terc-butílico del ácido 6-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,50 (s, 3 H) 2,63 (t, <i>J</i> =5,71 Hz, 2 H) 3,44 (t, <i>J</i> =5,86 Hz, 2 H) 4,34 (s, 2 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,99 - 7,05 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,98 (d, <i>J</i> =2,05 Hz, 1 H) 8,04 (d, <i>J</i> =8,79 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H)        | 493                           |

(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H   | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|---|-------------------------------|
| 15 |    | Éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftaleno-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,55 (t, <i>J</i> =5,71 Hz, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 3,39 - 3,48 (m, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 6,75 - 6,86 (m, 2 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,76 Hz, 1 H) 7,61 - 7,76 (m, 2 H) 8,04 - 8,17 (m, 2 H) 8,65 - 8,79 (m, 1 H) 10,57 (s, 1 H)  | 453                           |
| 16 |  | Éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico          | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,60 (t, <i>J</i> =5,71 Hz, 2 H) 3,40 (t, <i>J</i> =5,86 Hz, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 6,86 - 7,00 (m, 3 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,75 (dd, <i>J</i> =8,64, 1,61 Hz, 1 H) 7,98 (d, <i>J</i> =7,76 Hz, 1 H) 8,07 (d, <i>J</i> =8,64 Hz, 1 H) 8,11 (d, <i>J</i> =7,76 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) | 439                           |



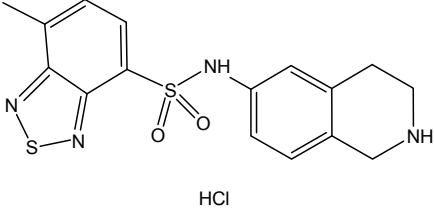
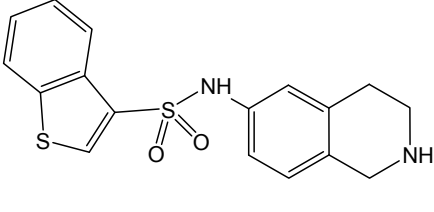
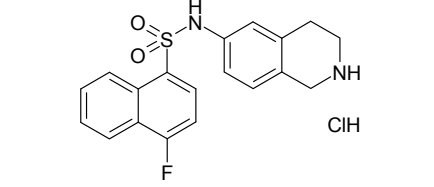
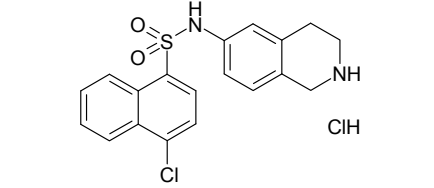
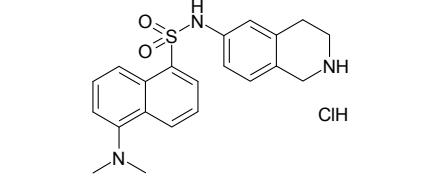
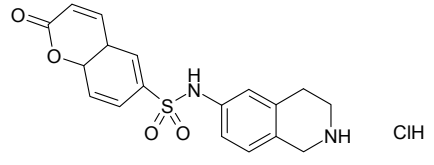
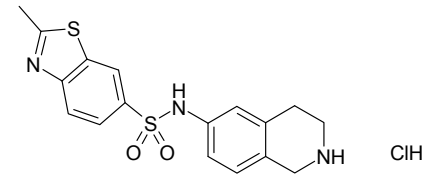
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H  | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|--|-------------------------------|
| 17 |    | Éster terc-butílico del ácido 6-(2-metoxi-5-metil-bencensulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico    | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,21 (s, 3 H) 2,55 - 2,65 (m, 2 H) 3,43 (t, <i>J</i> =5,86 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 6,82 - 6,91 (m, 2 H) 6,91 - 6,98 (m, 1 H) 7,03 (d, <i>J</i> =8,50 Hz, 1 H) 7,33 (dd, <i>J</i> =8,50, 2,05 Hz, 1 H) 7,52 (d, <i>J</i> =1,90 Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) | 433                           |
| 18 |  | Éster terc-butílico del ácido 6-(piridina-3-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico                | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,62 (t, <i>J</i> =5,71 Hz, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 6,77 - 6,93 (m, 2 H) 7,03 (d, <i>J</i> =8,94 Hz, 1 H) 7,62 (d, <i>J</i> =4,39 Hz, 1 H) 7,95 (d, <i>J</i> =4,54 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H)  | 469                           |
| 19 |  | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico |  | 383                           |

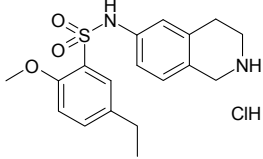
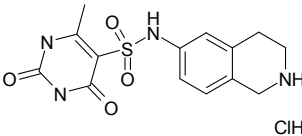
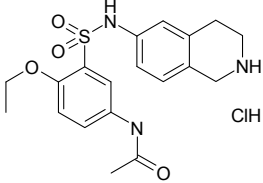
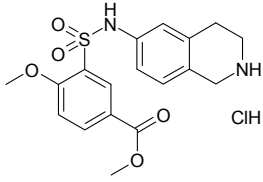
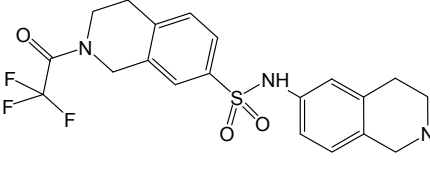
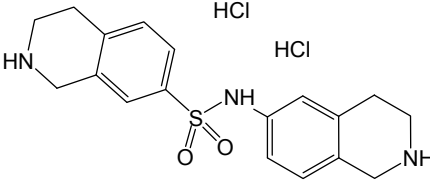
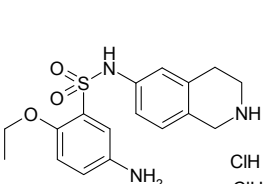
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA | Autonom | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|------------|---------|-----------------------|-------------------------------|
| 20 |            |         |                       | 469                           |
| 21 |            |         |                       | 360                           |
| 23 |            | ClH     |                       | 347                           |
| 24 |            | ClH     |                       | 345                           |
| 25 |            | ClH     |                       | 365                           |
| 26 |            | ClH     |                       | 331                           |
| 27 |            | HCl     |                       | 361                           |

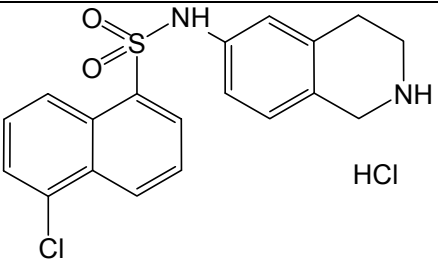
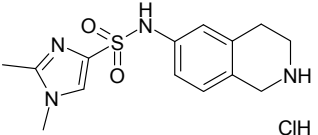
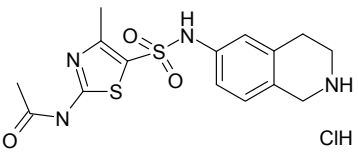
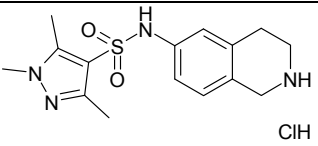
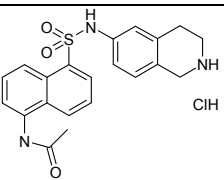
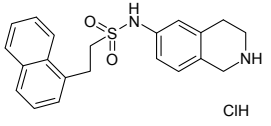
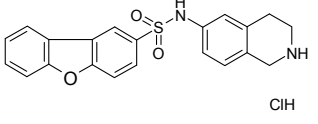
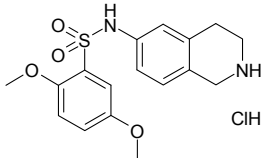
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA   | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|--|---|-----------------------|-------------------------------|
| 28 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico  |                       | 361                           |
| 29 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico                 |                       | 345                           |
| 30 |  <p style="text-align: center;">ClH</p>  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico              |                       | 357                           |
| 31 |  <p style="text-align: center;">ClH</p> | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico               |                       | 373                           |
| 32 |  <p style="text-align: center;">ClH</p> | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-dimetilaminonaftalen-1-sulfónico         |                       | 382                           |
| 33 |  <p style="text-align: center;">ClH</p> | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-oxo-4a,8a-dihidro-2H-cromeno-6-sulfónico |                       | 359                           |
| 34 |  <p style="text-align: center;">ClH</p> | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico            |                       | 360                           |

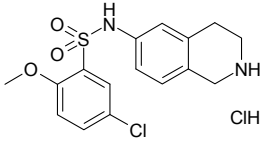
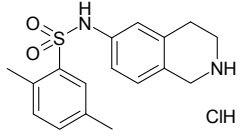
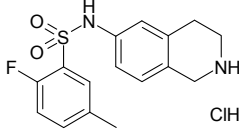
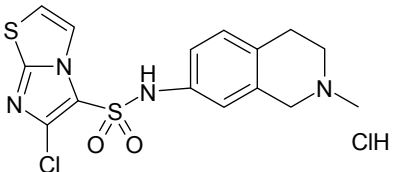
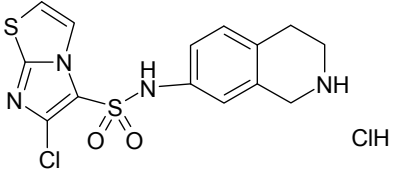
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|-----------------------|-------------------------------|
| 35 |    | Clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida  |                       | 347                           |
| 36 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-sulfónico           |                       | 337                           |
| 37 |   | Clorhidrato de N-[4-etoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-fenil]-acetamida  |                       | 390                           |
| 38 |  | Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil)-benzoico                              |                       | 377                           |
| 39 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico |                       | 440                           |
| 40 |  | Diclorhidrato (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico                            |                       | 344                           |
| 41 |  | Diclorhidrato de 5-amino-2-etoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida  |                       | 348                           |

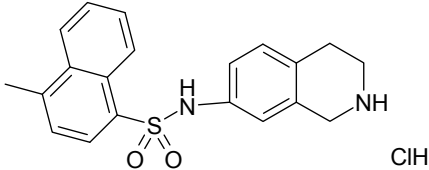
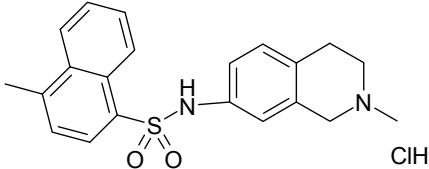
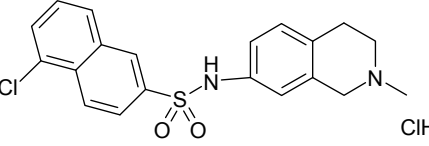
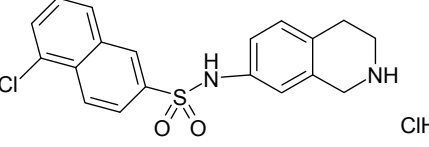
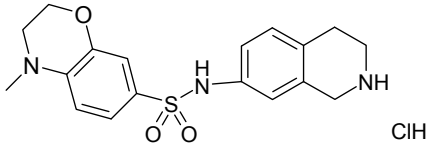
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| 42 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico          |                       | 373                           |
| 43 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico   |                       | 307                           |
| 44 |   | Clorhidrato de N-[4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilsulfamoil)-tiazol-2-il]-acetamida          |                       | 367                           |
| 45 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico |                       | 321                           |
| 46 |  | Clorhidrato de N-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilsulfamoil)-naftalen-1-il]-acetamida                |                       | 396                           |
| 47 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-naftalen-1-il-etanosulfónico        |                       | 367                           |
| 48 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico              |                       | 379                           |
| 49 |  | Clorhidrato de 2,5-dimetoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida                      |                       | 349                           |

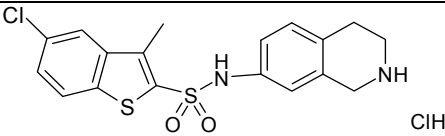
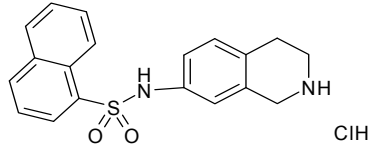
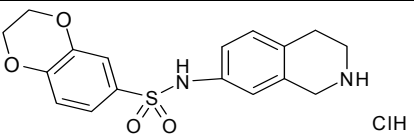
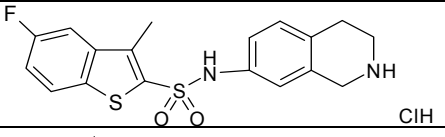
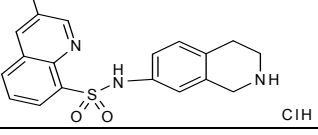
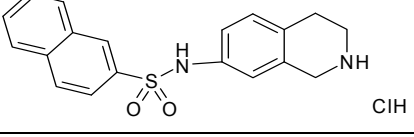
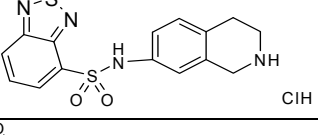
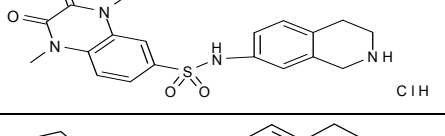
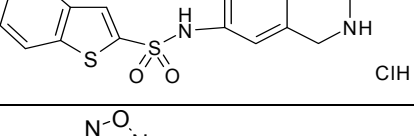
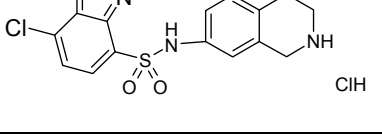
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|-----------------------|-------------------------------|
| 50 |    | Clorhidrato de 5-cloro-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida                             |                       | 353                           |
| 51 |    | Clorhidrato de 2,5-dimetil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida                                  |                       | 317                           |
| 52 |   | Clorhidrato de 2-fluoro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida                             |                       | 321                           |
| 53 |  | Clorhidrato de 2-metil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico |                       | 383                           |
| 54 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico         |                       | 369                           |

(continuación)

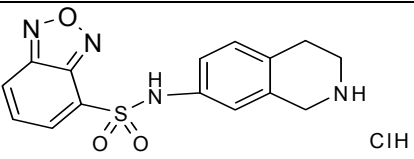
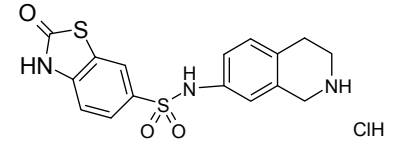
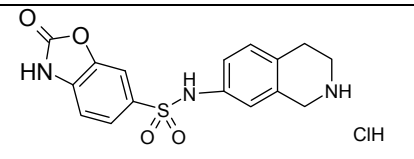
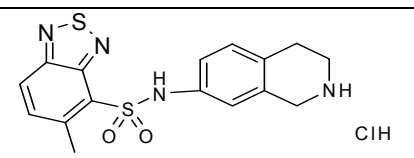
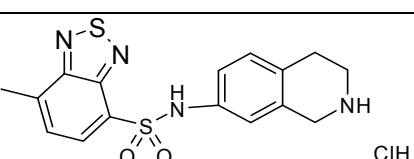
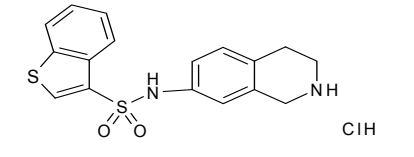
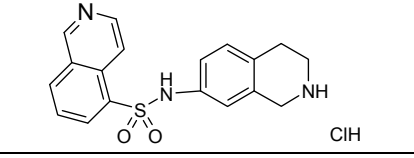
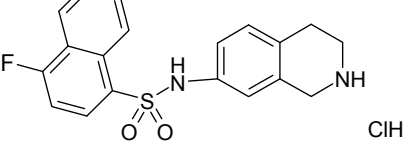
| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H  | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|--|--|-------------------------------|
| 55 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico                        | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,67 (s, 3 H) 2,77 (t, <i>J</i> =6,06 Hz, 2 H) 3,21 (m, 2 H) 4,07 (sa, 2 H) 6,89 (d, <i>J</i> =1,95 Hz, 1 H) 7,65 - 7,76 (m, 2 H) 8,12 (t, <i>J</i> =7,23 Hz, 2 H) 8,72 (d, <i>J</i> =7,82 Hz, 1 H) 9,14 (sa, 2 H) 10,72 (s, 1 H) | 353                           |
| 56 |  | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico                |  | 367                           |
| 57 |  | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico                |  | 387                           |
| 58 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico                        |  | 373                           |
| 59 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico |  | 360                           |

(continuación)

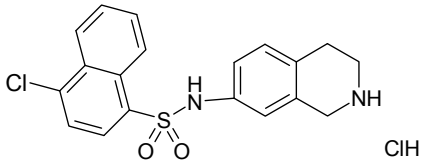
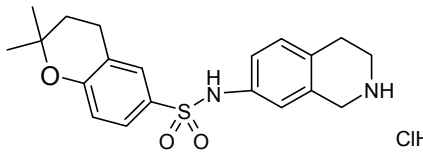
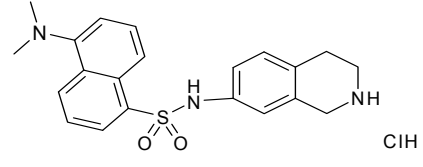
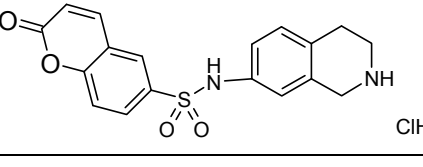
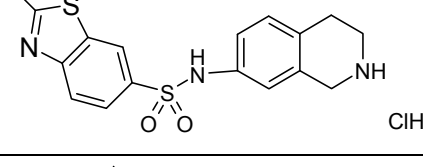
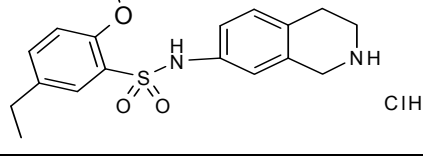
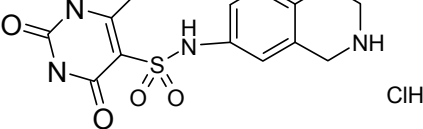
| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| 60 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico                       |                       | 393                           |
| 61 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico  |                       | 339                           |
| 63 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-sulfónico                        |                       | 347                           |
| 64 |   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfónico                      |                       | 377                           |
| 65 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico                                    |                       | 354                           |
| 66 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico  |                       | 339                           |
| 67 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico                               |                       | 347                           |
| 68 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 1,4-dimetil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-sulfónico |                       | 401                           |
| 69 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico                                      |                       | 345                           |
| 71 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico                        |                       | 365                           |



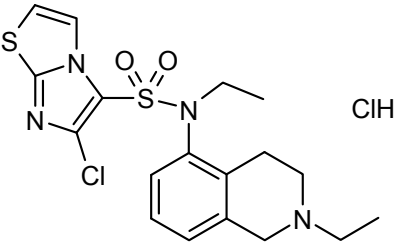
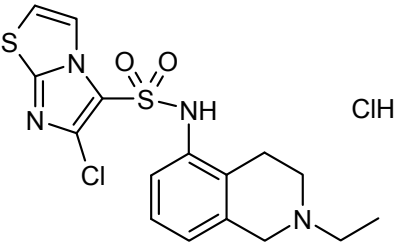
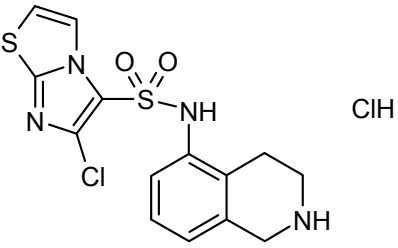
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA   | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|--|--|-----------------------|-------------------------------|
| 72 | <br>ClH   | Clorhidrato de benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ácido sulfónico (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida             |                       | 331                           |
| 73 | <br>ClH   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihydro-benzotiazol-6-sulfónico |                       | 362                           |
| 74 | <br>ClH  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-sulfónico  |                       | 346                           |
| 76 | <br>ClH | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-metilbenzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico  |                       | 361                           |
| 77 | <br>ClH | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 7-metilbenzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico  |                       | 361                           |
| 78 | <br>ClH | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico                |                       | 345                           |
| 79 | <br>ClH | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido isoquinolin-5-sulfónico                   |                       | 340                           |
| 80 | <br>ClH | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico             |                       | 357                           |

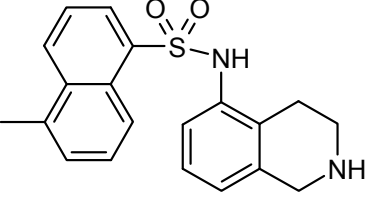
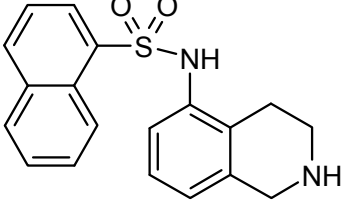
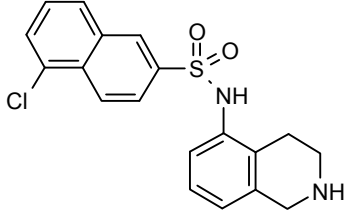
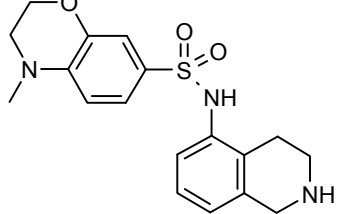
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|-----------------------|-------------------------------|
| 81 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico                               |                       | 373                           |
| 82 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-croman-6-sulfónico                             |                       | 373                           |
| 83 |   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico                        |                       | 382                           |
| 84 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2H-cromen-6-sulfónico                                |                       | 357                           |
| 85 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico                            |                       | 360                           |
| 86 |  | Clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-bencensulfonamida  |                       | 347                           |
| 87 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-sulfónico |                       | 337                           |

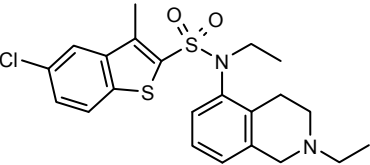
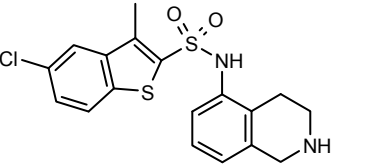
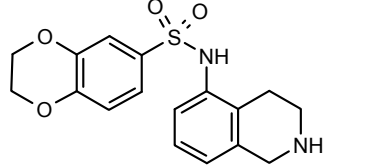
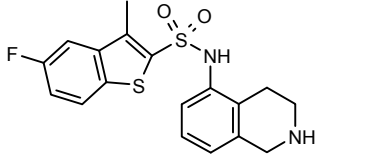
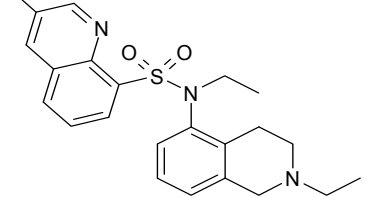
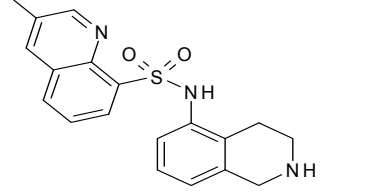
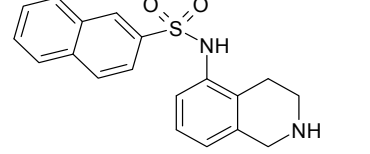
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---|-----------------------|-------------------------------|
| 88 |    | Clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico |                       | 425                           |
| 89 |   | Clorhidrato de (2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico      |                       | 397                           |
| 90 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico             |                       | 369                           |

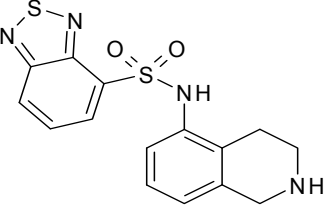
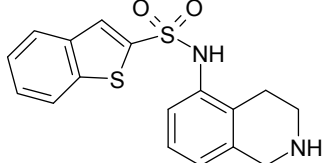
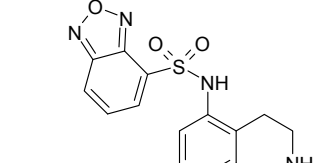
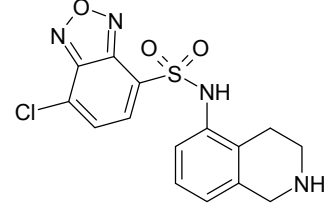
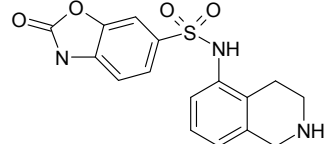
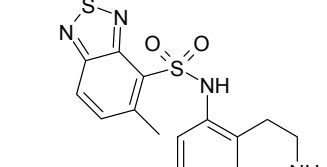
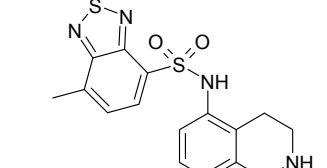
(continuación)

| Nº | ESTRUCTURA  | Autonom | RMN de <sup>1</sup> H   | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|----|---|---------|---|-------------------------------|
| 91 |    | ClH     | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 2,72 (s, 3 H) 2,85 (sa, 2 H) 3,16 (sa, 2 H) 4,15 (sa, 2 H) 6,65 (d, <i>J</i> =7,03 Hz, 1 H) 6,93 - 7,13 (m, 2 H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,62 Hz, 1 H) 7,73 (d, <i>J</i> =2,93 Hz, 1 H) 7,71 (sa, 1 H) 7,93 (d, <i>J</i> =7,32 Hz, 1 H) 8,19 (sa, 1 H) 8,72 (d, <i>J</i> =6,44 Hz, 1 H) 9,15 (sa, 2 H) 10,00 (s, 1 H) | 353                           |
| 92 |  | ClH     | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico   | 339                           |
| 93 |  | ClH     | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico   | 373                           |
| 94 |  | ClH     | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico  | 360                           |

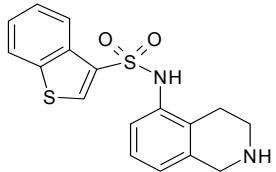
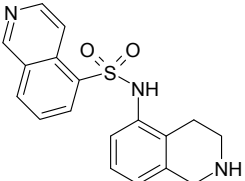
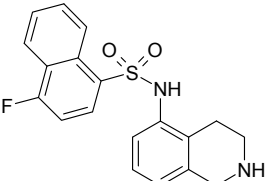
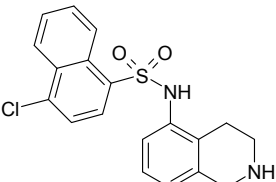
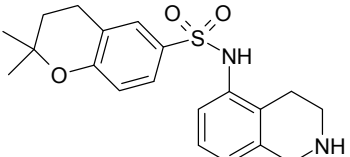
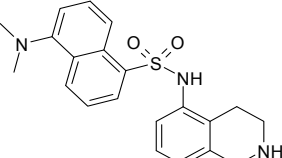
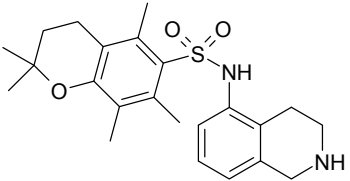
(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|---------|-----------------------|-------------------------------|
| 95  |    | ClH     |                       | 449                           |
| 96  |    | ClH     |                       | 393                           |
| 98  |   | ClH     |                       | 347                           |
| 99  |  | ClH     |                       | 377                           |
| 100 |  | ClH     |                       | 410                           |
| 101 |  | ClH     |                       | 354                           |
| 102 |  | ClH     |                       | 339                           |

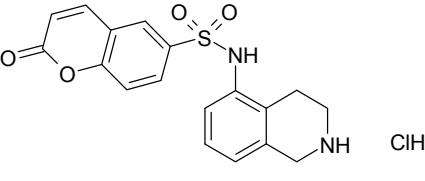
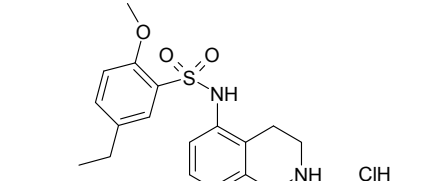
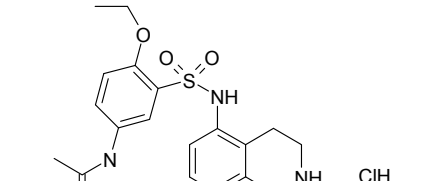
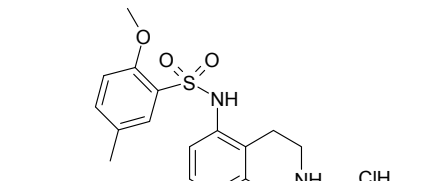
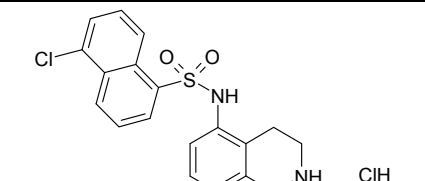
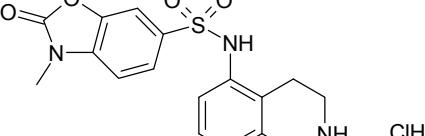
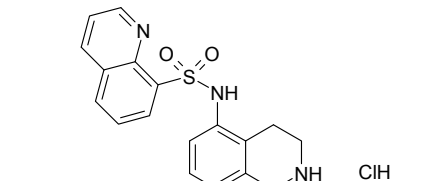
(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| 103 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico         |                       | 347                           |
| 104 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico                |                       | 345                           |
| 105 |   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico         |                       | 331                           |
| 106 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 7-clorobenzo[1,2,5]oxa-diazol-4-sulfónico |                       | 365                           |
| 107 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico |                       | 346                           |
| 108 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico |                       | 361                           |
| 109 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico |                       | 361                           |

(continuación)

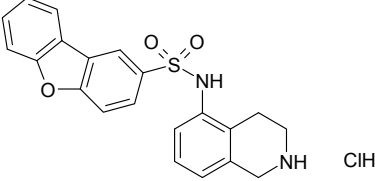
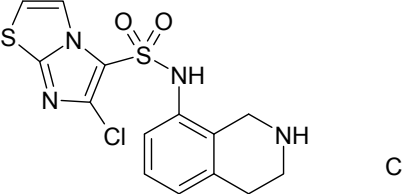
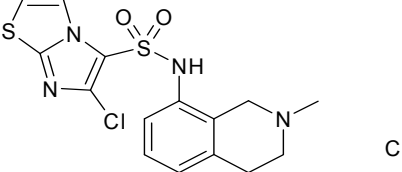
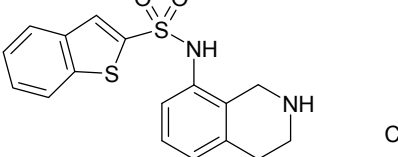
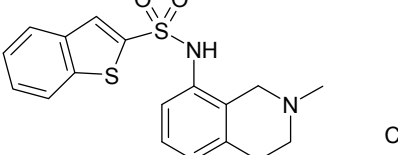
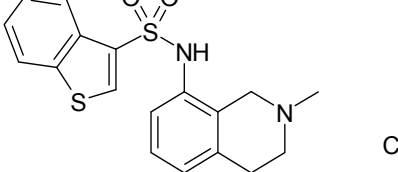
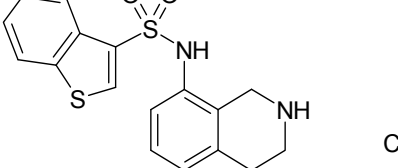
| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| 110 | <br>ClH        | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico              |                       | 345                           |
| 111 | <br>ClH<br>ClH | Diclorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico              |                       | 340                           |
| 112 | <br>ClH       | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico           |                       | 357                           |
| 113 | <br>ClH      | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico            |                       | 373                           |
| 114 | <br>ClH      | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-croman-6-sulfónico          |                       | 373                           |
| 115 | <br>ClH      | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico     |                       | 382                           |
| 116 | <br>ClH      | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-sulfónico |                       | 415                           |

(continuación)

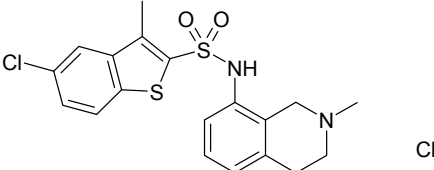
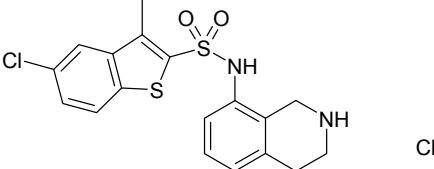
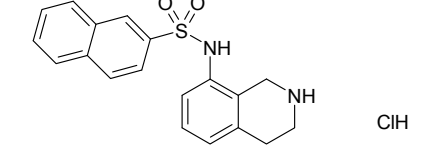
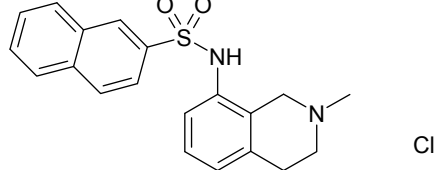
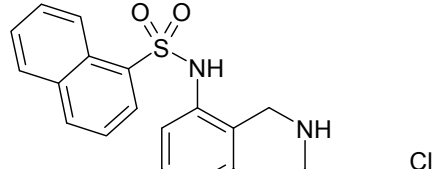
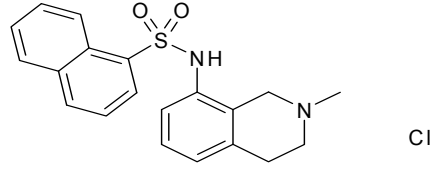
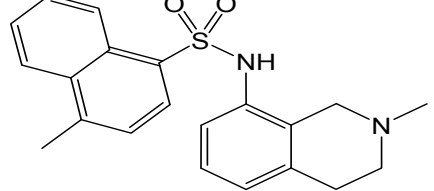
| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| 117 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2-oxo-2H-cromen-6-sulfónico                       |                       | 357                           |
| 118 |    | Clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida                                |                       | 347                           |
| 119 |   | Clorhidrato de N-[4-etoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il-sulfamoil)-fenil]-acetamida                           |                       | 390                           |
| 120 |  | Clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida                              |                       | 333                           |
| 121 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico                      |                       | 373                           |
| 122 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico |                       | 360                           |
| 123 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico                              |                       | 340                           |



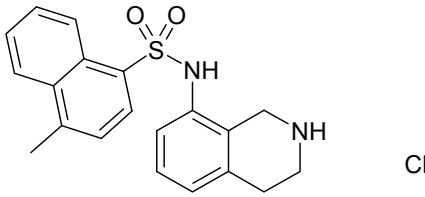
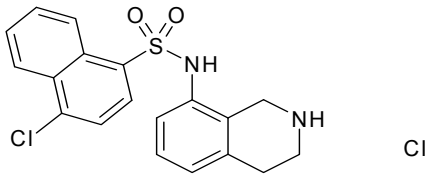
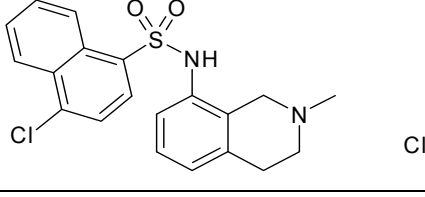
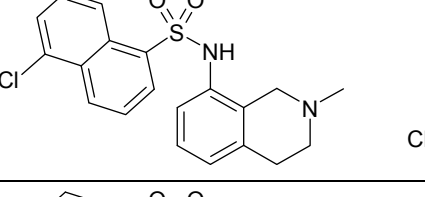
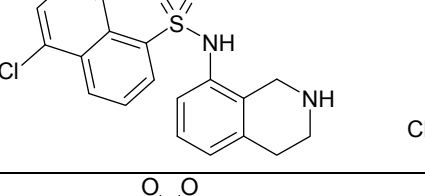
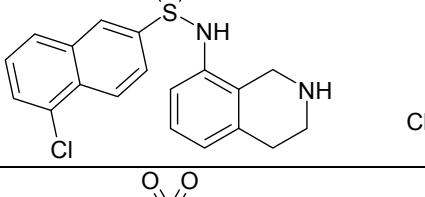
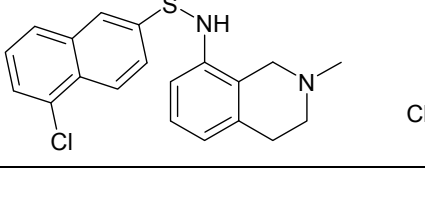
(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| 124 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico<br>ClH                 |                       | 379                           |
| 125 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico<br>ClH |                       | 369                           |
| 126 |   | Clorhidrato de 6-cloro-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida<br>ClH       |                       | 383                           |
| 127 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico<br>ClH               |                       | 345                           |
| 128 |  | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico<br>ClH       |                       | 359                           |
| 129 |  | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico<br>ClH       |                       | 359                           |
| 130 |  | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico<br>ClH               |                       | 345                           |

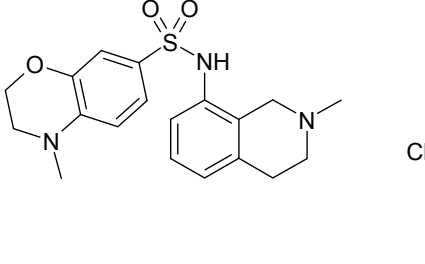
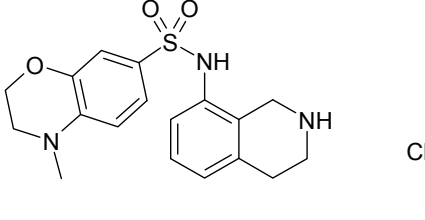
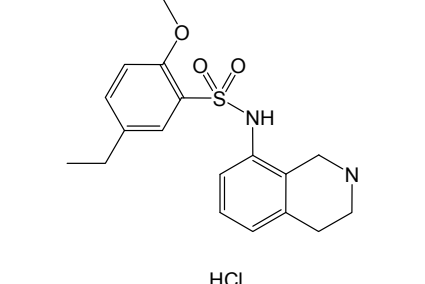
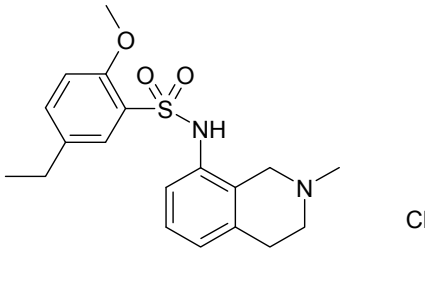
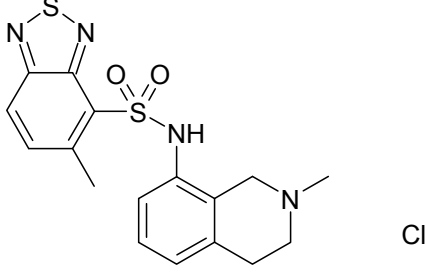
(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA   | Autonom | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|--|---------|-----------------------|-------------------------------|
| 131 |   | ClH     |                       | 407                           |
| 132 |   | ClH     |                       | 393                           |
| 133 |    | ClH     |                       | 339                           |
| 134 |   | ClH     |                       | 353                           |
| 137 |   | ClH     |                       | 339                           |
| 138 |   | ClH     |                       | 353                           |
| 139 |  <p style="text-align: center;">HCl</p> |         |                       | 367                           |

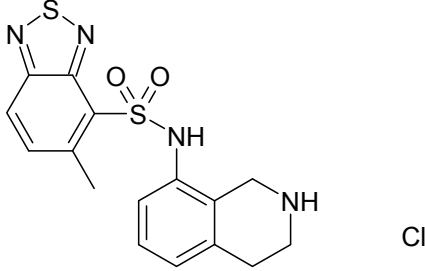
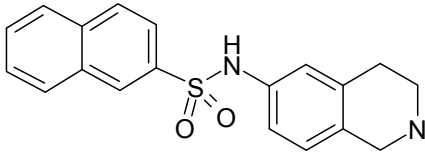
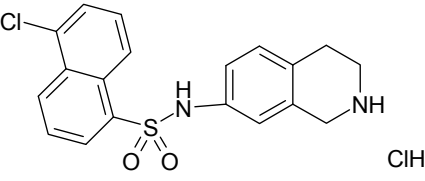
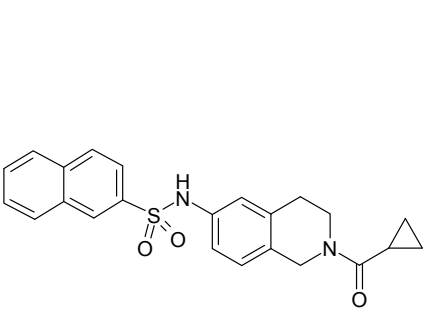
(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|---------|-----------------------|-------------------------------|
| 140 |    | ClH     |                       | 353                           |
| 141 |    | ClH     |                       | 373                           |
| 142 |   | ClH     |                       | 387                           |
| 143 |  | ClH     |                       | 387                           |
| 144 |  | ClH     |                       | 373                           |
| 145 |  | ClH     |                       | 373                           |
| 146 |  | ClH     |                       | 387                           |

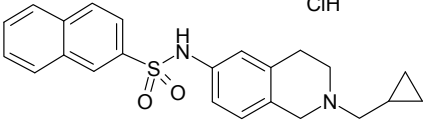
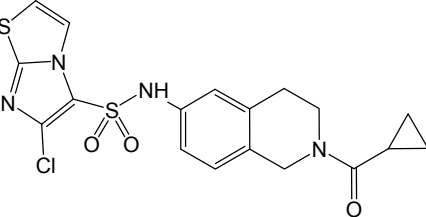
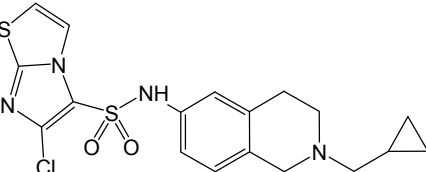
(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA   | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|--|--|-----------------------|-------------------------------|
| 147 |  <p style="text-align: center;">ClH</p>   | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico |                       | 374                           |
| 148 |  <p style="text-align: center;">ClH</p>   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico         |                       | 360                           |
| 149 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>  | Clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-bencensulfonamida   |                       | 347                           |
| 150 |  <p style="text-align: center;">ClH</p> | Clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-bencensulfonamida                                 |                       | 361                           |
| 151 |  <p style="text-align: center;">ClH</p> | Clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico           |                       | 375                           |

(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA  | Autonom  | RMN de <sup>1</sup> H  | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|---|--|--|-------------------------------|
| 152 |    | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-metilbenzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico<br>ClH |  | 361                           |
| 153 |    | (1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico   |  | 339                           |
| 154 |   | Clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico<br>ClH             |  | 373                           |
| 155 |  | (2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico                    | RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ ppm 0,68 (m, 4 H) 1,95 (sa, 1 H) 2,60 (sa, 1 H) 2,72 (sa, 1 H) 3,54 (sa, 1 H) 3,75 (sa, 1 H) 4,41 (sa, 1 H) 4,69 (sa, 1 H) 6,86 - 7,02 (m, 3 H) 7,65 (td, J=7,76, 1,32 Hz, 2 H) 7,76 (dd, J=8,72, 1,39 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,76 Hz, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 10,25 (sa, 1 H) | 407                           |

(continuación)

| Nº  | ESTRUCTURA   | Autonom   | RMN de <sup>1</sup> H  | EM (APCI (M+H) <sup>+</sup> ) |
|-----|--|---|--|-------------------------------|
| 156 |  <p style="text-align: center;">ClH</p>   | <p>Clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico</p>                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> ppm 0,38 (m, 2 H) 0,62 (m, 2 H) 1,06 - 1,19 (m, 1 H) 2,86 - 3,12 (m, 4 H) 3,19 (m, 1 H) 3,61 (m, 1 H) 4,15 (dd, <i>J</i>=15,09, 7,47 Hz, 1 H) 4,34 - 4,45 (m, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 3 H) 7,68 (td, <i>J</i>=7,47, 1,39 Hz, 2 H) 7,81 (dd, <i>J</i>=8,72, 1,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, <i>J</i>=7,76 Hz, 1 H) 8,15 (d, <i>J</i>=7,47 Hz, 1 H) 8,10 (d, <i>J</i>=8,72 Hz, 1 H) 8,49 (d, <i>J</i>=1,32 Hz, 1 H) 10,49 (sa, 1 H) 10,58 (s, 1 H)</p> | 393                           |
| 157 |   | <p>(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico</p>            |  | 437                           |
| 158 |  <p style="text-align: center;">HCl</p> | <p>Clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico</p> |  | 423                           |

**Datos farmacológicos:**

Se determinó la unión de los compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos al receptor 5-HT<sub>6</sub> según lo descrito anteriormente.

Los resultados de unión para algunos de estos compuestos se facilitan en la siguiente tabla:

| Compuesto según el ejemplo: | K <sub>i</sub> (nM) | % de unión [100 nM] | % de unión [10 nM] |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| 1                           | 13,8                | 74,8                | 53,3               |
| 2                           |                     | 19,6                | 17,0               |
| 3                           |                     | 18,2                | 3,9                |
| 4                           |                     | 71,1                | 27,3               |
| 5                           | 79,8                | 76,3                | 25,9               |
| 6                           | 14,5±3,8            | 88,8                | 60,1               |
| 7                           | 13,3                | 92,2                | 80,3               |
| 8                           |                     | 74,6                | 37,4               |
| 9                           | 9,2±1,2             | 86,5                | 60,1               |
| 10                          | 1,3±0,12            | 94,6                | 85,8               |
| 13                          | 1,3                 | 28,8                | 30,7               |
| 14                          |                     | -3,0                | -7,3               |
| 15                          |                     | 8,2                 | -5,0               |
| 16                          |                     | 10,6                | 5,6                |
| 17                          |                     | -2,0                | -1,3               |
| 18                          |                     | 6,8                 | -0,8               |
| 19                          | 2,3±0,2             | 90,0                | 74,2               |
| 24                          | 12,6±1,1            | 86,8                | 53,6               |
| 29                          | 5,3±0,4             | 89,6                | 88,0               |
| 30                          | 7,8±0,1             | 85,2                | 63,2               |
| 31                          | 5,7                 | 85,5                | 72,3               |
| 35                          | 14,2±1,5            | 81,6                | 48,8               |

ES 2 389 789 T3

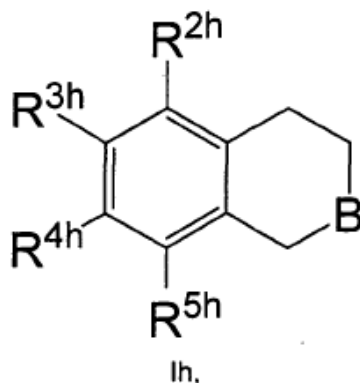
(continuación)

|     |           |      |      |
|-----|-----------|------|------|
| 42  | 9,3±2,2   | 88,9 | 78,2 |
| 53  | 3,8±1,0   | 82,8 | 55,4 |
| 54  | 10,7±4,8  | 91,9 | 81,0 |
| 55  | 3,8±1,2   | 84,9 | 82,3 |
| 56  | 10,3±0,0  | 92,8 | 86,8 |
| 60  | 49,4±8,2  | 65,1 | 44,8 |
| 61  | 3,2±0,4   | 85,5 | 78,6 |
| 64  | 55,8±24,1 | 66,9 | 41,9 |
| 72  | 54,6      | 64,7 | 45,5 |
| 76  | 19,2±2,4  | 83,2 | 73,1 |
| 78  | 2,1±0,0   | 85,8 | 77,5 |
| 80  | 6,5±0,5   | 83,6 | 70,0 |
| 81  | 9,4±3,7   | 84,1 | 70,3 |
| 86  | 6,1±0,7   | 88,4 | 78,9 |
| 153 | 8,7±0,4   | 88,2 | 52,9 |
| 154 | 39,7±7,4  | 85,1 | 65,7 |



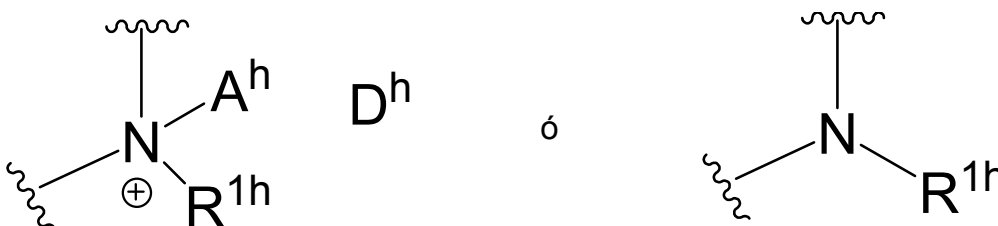
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido de fórmula general I<sup>h</sup>,



en la que

5 B representa un radical seleccionado del grupo que consiste en



A<sup>h</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 2-butilo y terc-butilo;

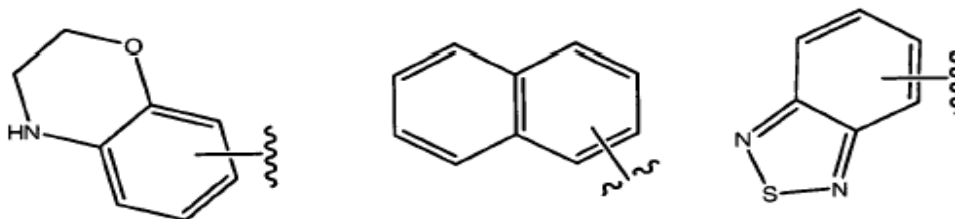
10 D<sup>h</sup> representa un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, hidrogenosulfato, nitrato, dihidrogenofosfato, tiocianato, cianato, acrilato, metansulfonato, etanosulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato;

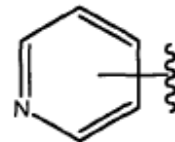
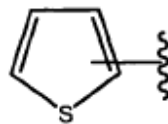
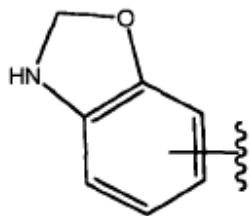
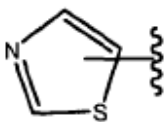
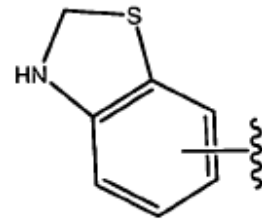
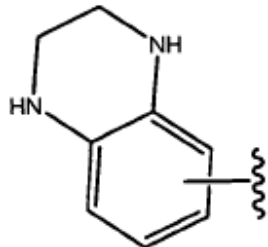
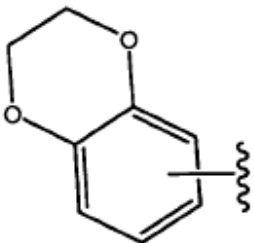
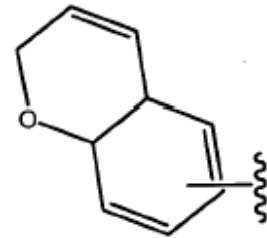
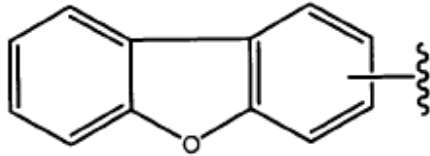
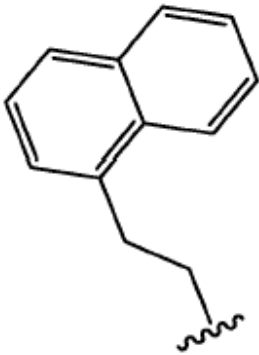
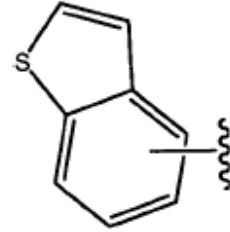
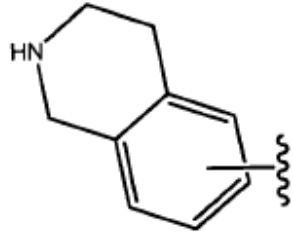
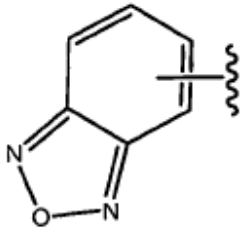
R<sup>1h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, metilo, etilo, -C(=O)-ciclopropilo, -C(=O)-O-terc-butilo y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo;

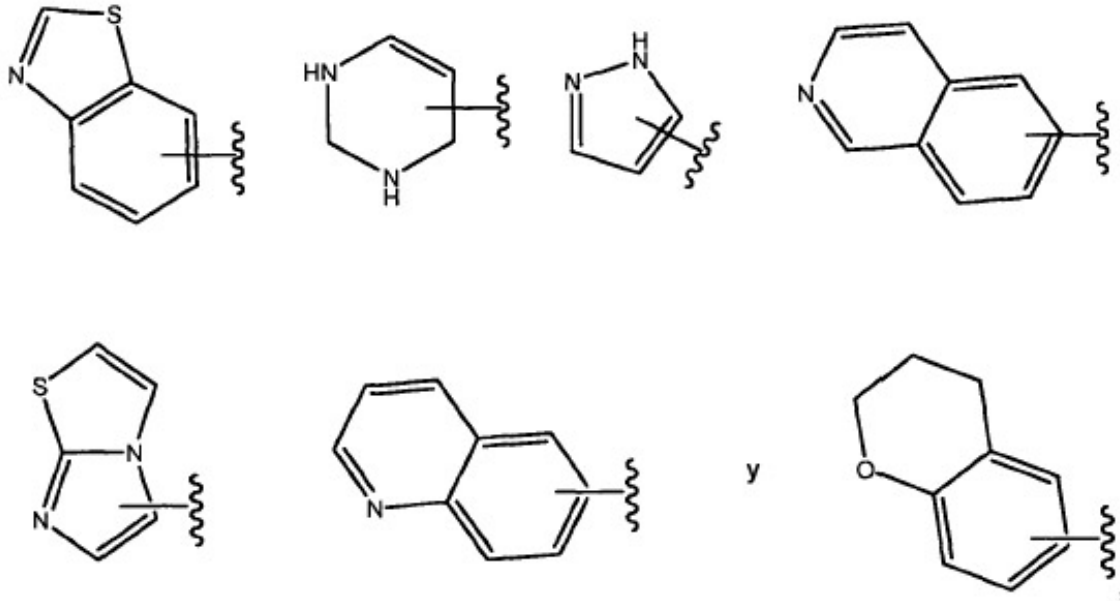
15 R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno o un radical -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup> representa un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

R<sup>11h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

R<sup>12h</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en

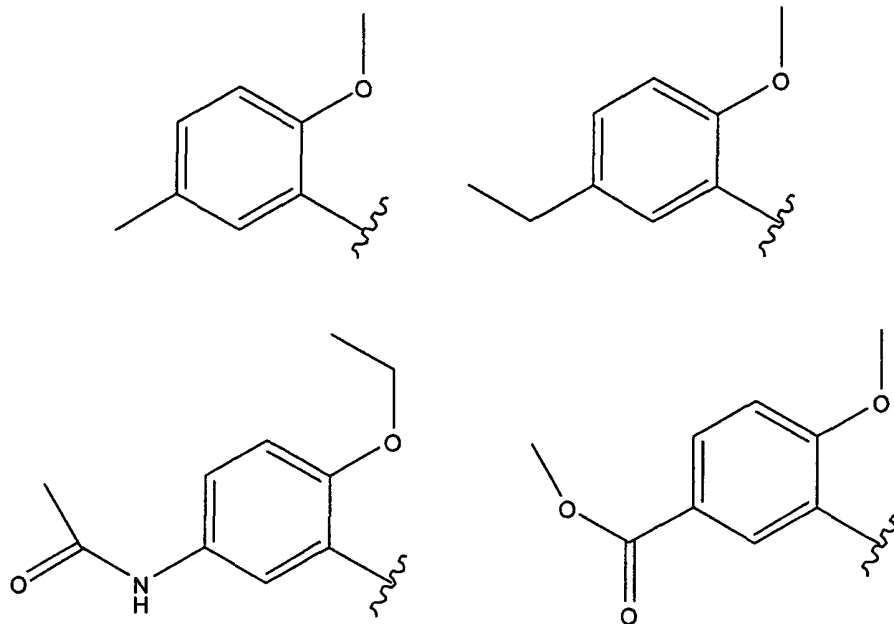


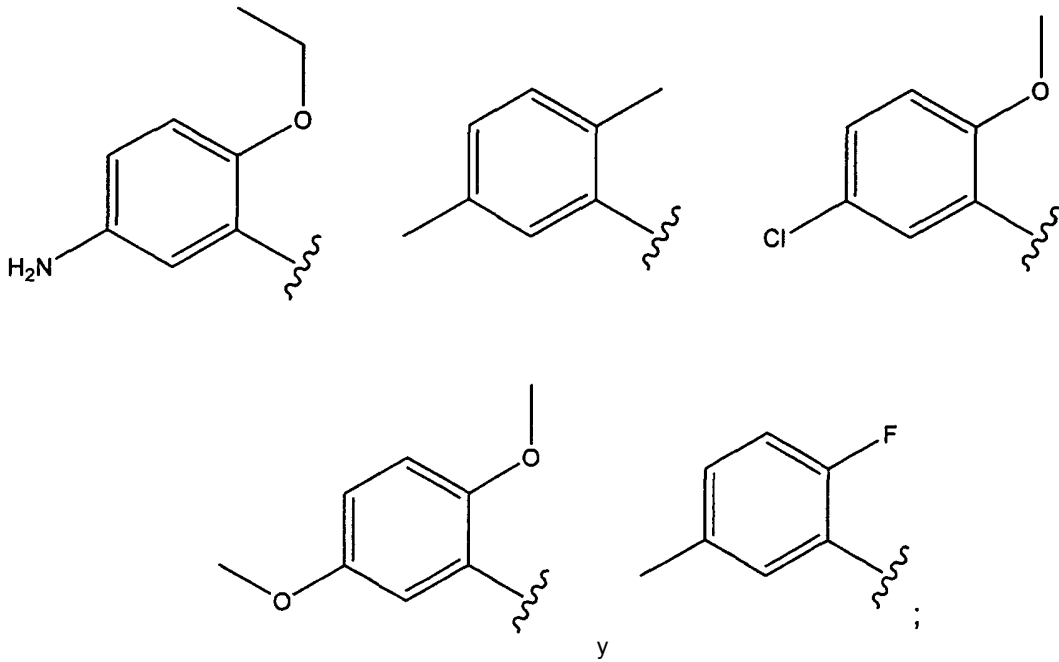




5 que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, F, Cl, metilo, etilo, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, oxo (=O), -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-(C=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-O-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CF<sub>3</sub>; según lo cual la sustitución puede tener lugar en cualquier posición adecuada en los radicales mencionados anteriormente, incluyendo el/los heteroátomo(s);

o un radical fenilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en:





5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

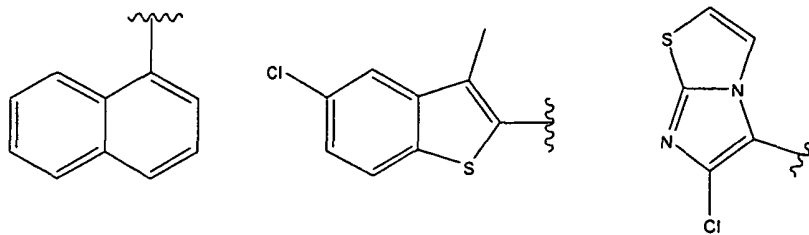
2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

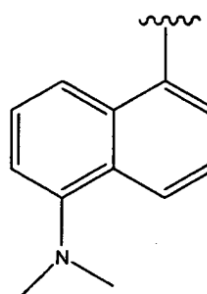
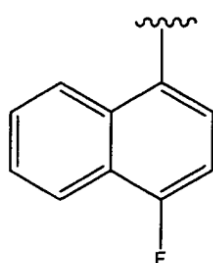
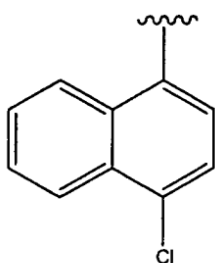
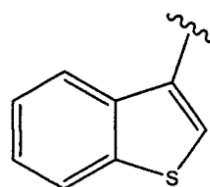
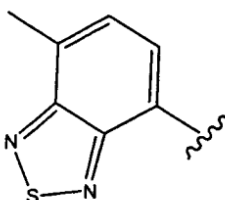
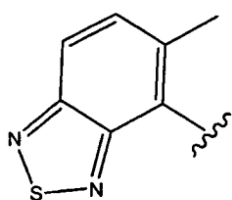
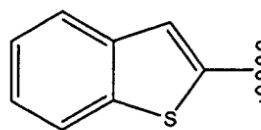
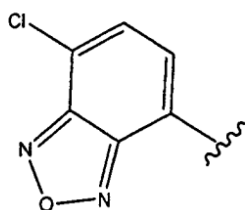
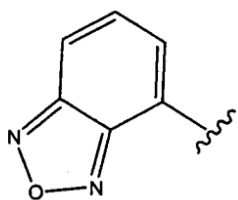
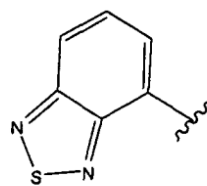
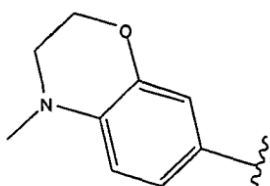
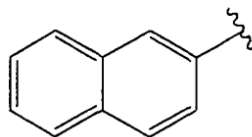
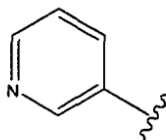
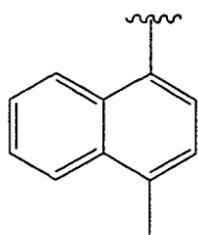
B, A<sup>h</sup>, D<sup>h</sup>, R<sup>1h</sup>, R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup>, R<sup>5h</sup> y R<sup>11h</sup> tienen el significado definido en la reivindicación 1;

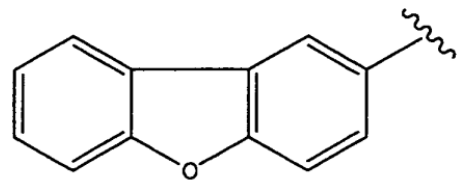
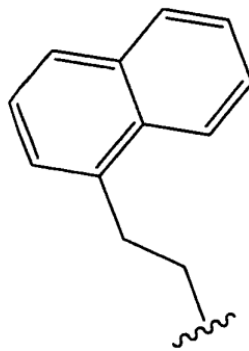
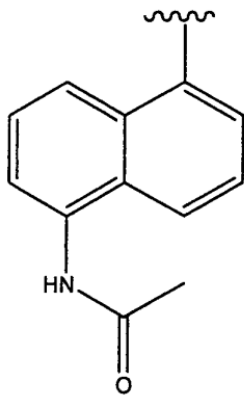
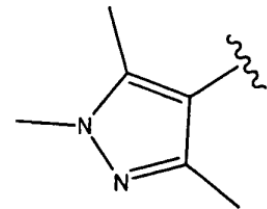
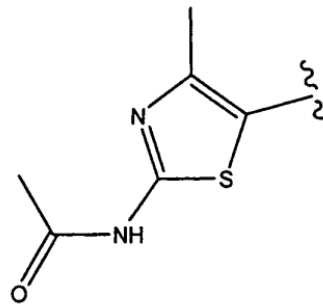
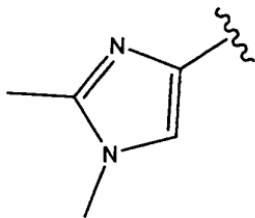
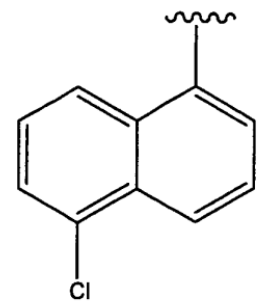
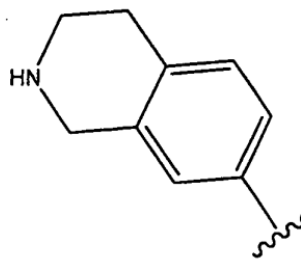
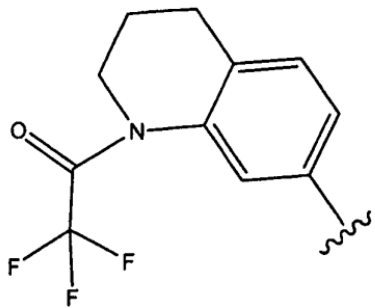
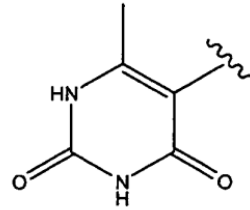
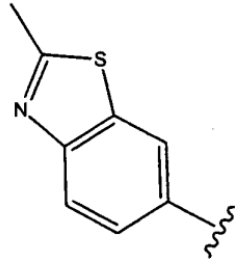
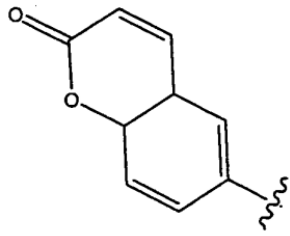
con la condición que al menos uno de los sustituyentes R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup> represente un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

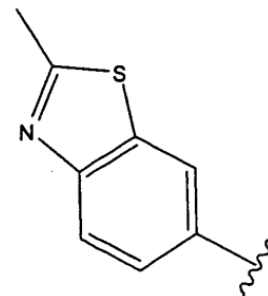
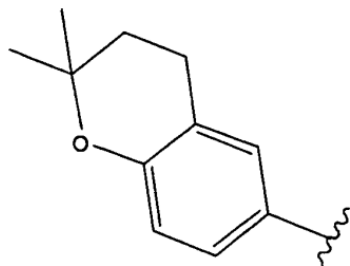
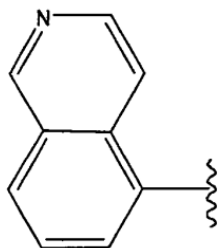
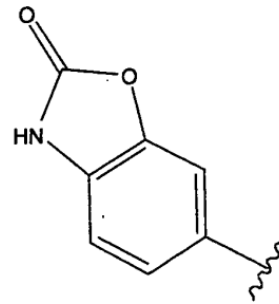
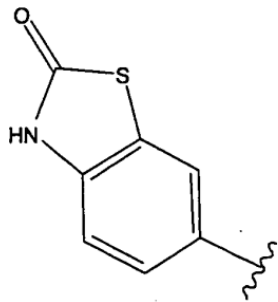
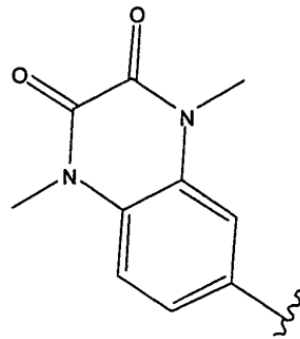
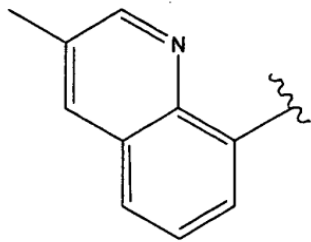
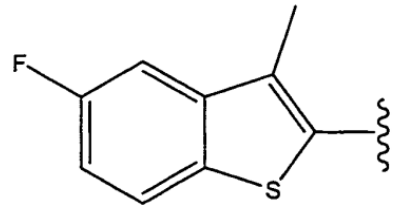
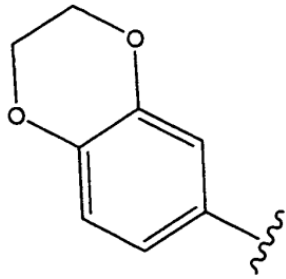
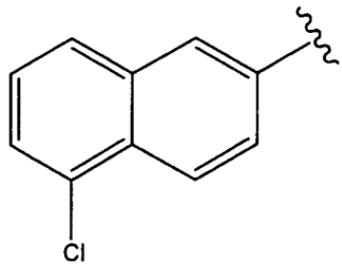
10 y

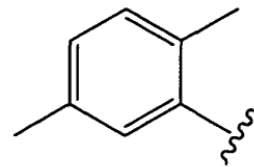
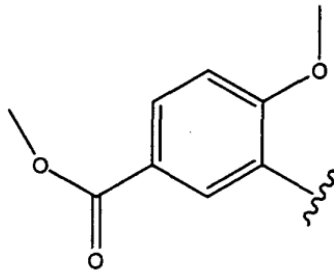
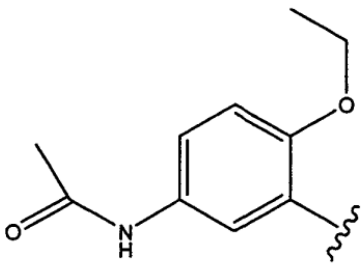
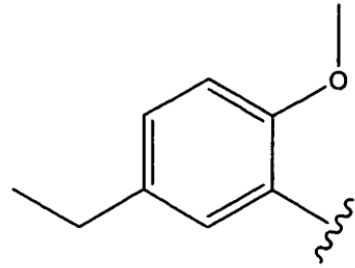
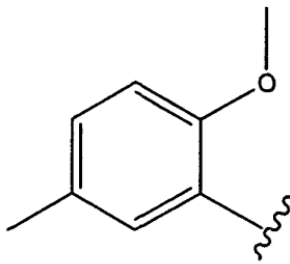
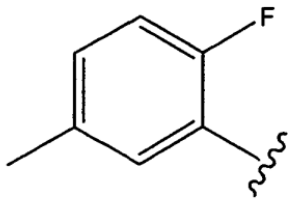
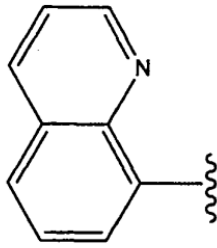
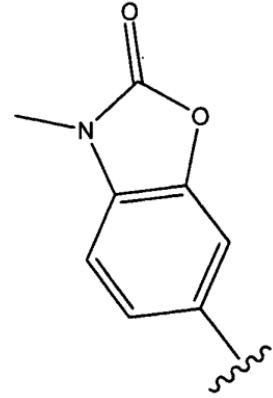
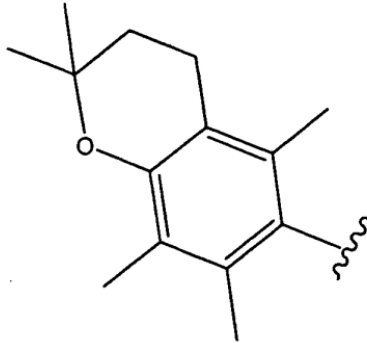
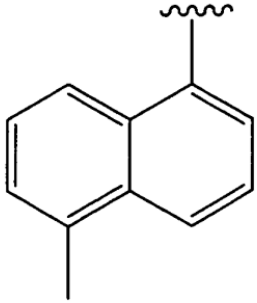
R<sup>12h</sup> represente un radical seleccionado del grupo que consiste en



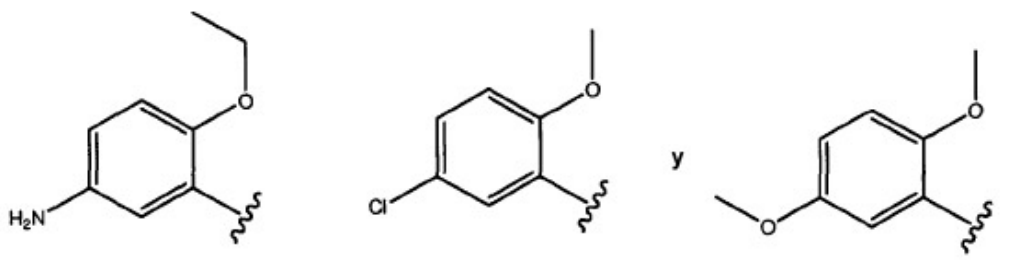












5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque**

$R^{2h}$  representa un resto  $-N(R^{11h})-S(=O)_2-R^{12h}$ ;

10 y

$B, A^h, D^h, R^{1h}, R^{3h}, R^{4h}, R^{5h}, R^{11h}$  y  $R^{12h}$  tienen el significado definido en la reivindicación 1;

15 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque**

$R^{3h}$  representa un resto  $-N(R^{11h})-S(=O)_2-R^{12h}$ ;

y

$B, A^h, D^h, R^{1h}, R^{2h}, R^{4h}, R^{5h}, R^{11h}$  y  $R^{12h}$  tienen el significado definido en la reivindicación 1;

20 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque**

25  $R^{4h}$  representa un resto  $-N(R^{11h})-S(=O)_2-R^{12h}$ ;

y

$B, A^h, D^h, R^{1h}, R^{2h}, R^{3h}, R^{5h}, R^{11h}$  y  $R^{12h}$  tienen el significado definido en la reivindicación 1;

30 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque**

R<sup>5h</sup> representa un resto -N(R<sup>11h</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12h</sup>;

y

B, A<sup>h</sup>, D<sup>h</sup>, R<sup>1h</sup>, R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup>, R<sup>11h</sup> y R<sup>12h</sup> tienen el significado definido en la reivindicación 1;

5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

7. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 seleccionado del grupo que consiste en

- [1] clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida
- 10 [2] yoduro de 2,2-dimetil-6-(N-metilnaftalen-1-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio,
- [3] clorhidrato de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida
- [4] clorhidrato de 5-cloro-3-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)benzo[b]tiofen-2-sulfonamida
- [5] clorhidrato de 5-cloro-3-metil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)benzo[b]tiofen-2-sulfonamida
- [6] clorhidrato de 4-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida
- 15 [7] clorhidrato de 4-metil-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-1-sulfonamida
- [8] clorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-2-sulfonamida
- [9] clorhidrato de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)naftalen-2-sulfonamida
- [10] clorhidrato de 6-cloro-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida
- [11] clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)bencensulfonamida
- 20 [12] diclorhidrato de N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)piridin-3-sulfonamida
- [13] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- [14] éster terc-butílico del ácido 6-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- [15] éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- 25 [16] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
- [17] éster terc-butílico del ácido 6-(2-metoxi-5-metil-bencensulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- [18] éster terc-butílico del ácido 6-(piridin-3-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- [19] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- 30 [20] éster terc-butílico del ácido 6-(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
- [21] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [23] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- 35 [24] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [25] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ácido sulfónico

- [26] clorhidrato (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido de benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- [27] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [28] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [29] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- 5 [30] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico
- [31] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [32] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-dimetilaminonaftalen-1-sulfónico
- [33] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-oxo-4a,8a-dihidro-2H-cromen-6-sulfónico
- [34] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico
- 10 [35] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [36] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-sulfónico
- [37] clorhidrato de N-[4-etoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-fenil]-acetamida
- [38] clorhidrato del éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il-sulfamoil)-benzoico
- 15 [39] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico
- [40] diclorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-sulfónico
- [41] diclorhidrato de 5-amino-2-etoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [42] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- 20 [43] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico
- [44] clorhidrato de N-[4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-tiazol-2-il]-acetamida
- [45] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico
- [46] clorhidrato de N-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)sulfamoil]-naftalen-1-il]-acetamida
- [47] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2-naftalen-1-il-etansulfónico
- 25 [48] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico
- [49] clorhidrato de 2,5-dimetoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [50] clorhidrato de 5-cloro-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [51] clorhidrato de 2,5-dimetil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- [52] clorhidrato de 2-fluoro-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-bencensulfonamida
- 30 [53] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [54] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [55] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- [56] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- 35 [57] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico

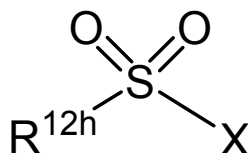
- [58] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- [59] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [60] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- 5 [61] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico
- [63] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfónico
- [64] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [65] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico
- [66] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- 10 [67] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [68] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 1,4-dimetil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-sulfónico
- [69] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [71] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- 15 [72] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ácido sulfónico
- [73] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico
- [74] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfónico
- [76] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-metilbenzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [77] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- 20 [78] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- [79] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido isoquinolin-5-sulfónico
- [80] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico
- [81] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [82] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-croman-6-sulfónico
- 25 [83] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico
- [84] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-oxo-2H-cromen-6-sulfónico
- [85] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-6-sulfónico
- [86] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-bencensulfonamida
- 30 [87] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-sulfónico
- [88] clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [89] clorhidrato de (2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- [90] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- 35 [91] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-naftalen-1-sulfónico
- [92] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico

- [93] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- [94] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- 5 [95] clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [96] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [98] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfónico
- [99] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [100] clorhidrato de etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico
- 10 [101] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico
- [102] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [103] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [104] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-ácido sulfónico
- [105] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- 15 [106] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 7-clorobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico
- [107] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico
- [108] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [109] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [110] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- 20 [111] diclorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido isoquinolin-5-sulfónico
- [112] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-fluoro-naftalen-1-sulfónico
- [113] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [114] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-croman-6-sulfónico
- [115] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico
- 25 [116] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-sulfónico
- [117] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 2-oxo-2H-cromen-6-sulfónico
- [118] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida
- [119] clorhidrato de N-[4-etoxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il-sulfamoil)-fenil]-acetamida
- [120] clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida
- 30 [121] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [122] clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-bencensulfonamida
- [123] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido quinolin-8-sulfónico
- [124] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico
- [125] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico
- 35 [126] clorhidrato de 6-cloro-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

- [127] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [128] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [129] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- [130] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico
- 5 [131] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [132] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico
- [133] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [134] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- 10 [137] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico
- [138] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido naftalen-1-sulfónico
- [139] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- [140] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-naftalen-1-sulfónico
- [141] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- 15 [142] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [143] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [144] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [145] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- [146] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-2-sulfónico
- 20 [147] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [148] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfónico
- [149] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-bencensulfonamida
- 25 [150] clorhidrato de 5-etil-2-metoxi-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-bencensulfonamida
- [151] clorhidrato de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [152] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico
- [153] (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico y
- 30 [154] clorhidrato de (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido 5-cloro-naftalen-1-sulfónico
- [155] (2-ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [156] clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido naftalen-2-sulfónico
- [157] (2-ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico y
- 35 [158] clorhidrato de (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico

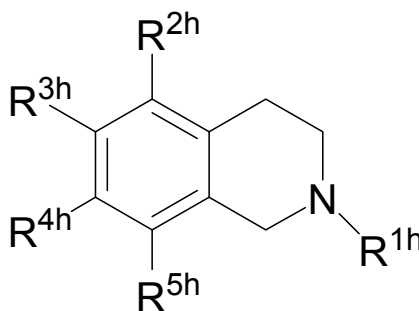
opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos.

- 5 8. Procedimiento para la preparación de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general IVh,



IVh,

- 10 en la que R<sup>12h</sup> tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y X representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, de manera particularmente preferible un átomo de cloro, con al menos un compuesto de fórmula general VhA



VhA,

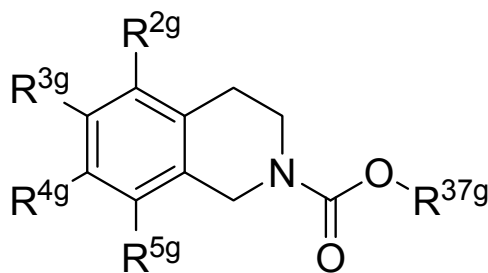
- 15 en la que R<sup>1h</sup> a R<sup>5h</sup> tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, con la condición de que al menos un sustituyente del grupo que consiste en R<sup>2h</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>5h</sup> represente un resto -N(H)(R<sup>11h</sup>), en el que R<sup>11h</sup> tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, o un derivado protegido del mismo, en un medio de reacción, preferiblemente en presencia de al menos una base.

- 20 9. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido de fórmula general Ih según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, o una base correspondiente de los mismos y opcionalmente al menos un agente auxiliar aceptable fisiológicamente.

- 25 10. Un medicamento según la reivindicación 9 para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia, diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que se produce por la obesidad; para la profilaxis y/o el tratamiento de accidente cerebrovascular; migraña; traumatismo craneal; epilepsia; síndrome de colon irritable; síndrome de intestino irritable; emesis; vértigos; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastorno obsesivo compulsivo; trastornos cognitivos; disfunción cognitiva asociada con enfermedades psiquiátricas; trastornos de memoria; demencia senil; trastornos del estado de ánimo; trastornos del sueño; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; esquizofrenia; amnesia; autismo; disfunción sexual; trastornos de la motilidad gástrica; trastornos del ritmo circadiano; hipoxia crónica intermitente; convulsiones; o trastornos de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad); para mejorar la cognición (mejora cognitiva) o memoria cognitiva (mejora de la memoria cognitiva); para la profilaxis y/o

el tratamiento de la abstinencia y/o adicción a las drogas; para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción al alcohol, para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción a la nicotina.

11. Uso de al menos un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido de fórmula general Ih según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia, diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), preferiblemente diabetes tipo II que se produce por la obesidad; para la profilaxis y/o el tratamiento de accidente cerebrovascular; migraña; traumatismo craneal; epilepsia; síndrome de colon irritable; síndrome de intestino irritable; emesis; vértigos; trastornos del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastorno obsesivo compulsivo; trastornos cognitivos; disfunción cognitiva asociada con enfermedades psiquiátricas; trastornos de memoria; demencia senil; trastornos del estado de ánimo; trastornos del sueño; psicosis; trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; esquizofrenia; amnesia; autismo; disfunción sexual; trastornos de la motilidad gástrica; trastornos del ritmo circadiano; hipoxia crónica intermitente; convulsiones; o trastornos de hiperactividad (ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad); para mejorar la cognición (mejora cognitiva) o memoria cognitiva (mejora de la memoria cognitiva); para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción a las drogas; para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción al alcohol, para la profilaxis y/o el tratamiento de la abstinencia y/o adicción a la nicotina.
12. Un compuesto de tetrahydroisoquinolina sustituido de fórmula general Ig,



Ig,

en la que

- R<sup>1g</sup> representa un átomo de hidrógeno; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en imidazolidinilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo y azepanilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>1, 2 ó 3</sub>- y que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, -C(=O)-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>;
- R<sup>2g</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>4g</sup> y R<sup>5g</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; F, Cl, Br, I, -NO<sub>2</sub>; -NH<sub>2</sub>; -SH; -OH; -CN; -C(=O)-OH; -C(=O)-H; -S(=O)<sub>2</sub>-OH; -C(=O)-NH<sub>2</sub>; -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; -OR<sup>8g</sup>; -SR<sup>9g</sup>; -N(R<sup>11g</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12g</sup>; un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo, etinilo, -CF<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; o un radical seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R<sup>2g</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>4g</sup> y R<sup>5g</sup> represente un resto -N(R<sup>11g</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12g</sup>;

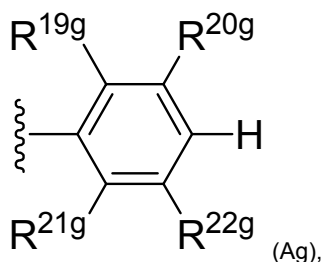
R<sup>8g</sup> y R<sup>9g</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; un radical (hetero)cicloalifático seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y



ciclohexilo; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirrolilo y piridinilo, que puede estar unido a través de un grupo  $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}-$  y que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H y -CFH<sub>2</sub>;

R<sup>11g</sup> representa un átomo de hidrógeno, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>12g</sup> o un radical alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

R<sup>12g</sup> representa un radical fenilo de fórmula general (Ag),



en la que

R<sup>19g</sup>, R<sup>20g</sup>, R<sup>21g</sup> y R<sup>22g</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; F, Cl, Br, I, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SH, -OH, -CN, -C(=O)-OH, -C(=O)-H, -S(=O)<sub>2</sub>-OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-R<sup>23g</sup>, -S(=O)-R<sup>24g</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>24g</sup>, -OR<sup>25g</sup>, -SR<sup>26g</sup>, -C(=O)-OR<sup>27g</sup>; metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R<sup>19g</sup>, R<sup>20g</sup>, R<sup>21g</sup> y R<sup>22g</sup> sea diferente de hidrógeno;

o un radical naftilo, que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H y -CFH<sub>2</sub>;

R<sup>23g</sup> y R<sup>27g</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, -CF<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirrolilo y piridinilo, que puede estar unido a través de un grupo  $-(CH_2)_{1, 2 \text{ ó } 3}-$  y que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H y -CFH<sub>2</sub>;

R<sup>24g</sup> y R<sup>26g</sup>, independientemente entre sí, cada uno representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, vinilo, alilo, etinilo, -CF<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; o un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirrolilo y piridinilo, que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, n-pentilo, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CF<sub>2</sub>H y -CFH<sub>2</sub>;

R<sup>25g</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>

y R<sup>37g</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, fluorenilo, fluorenilmetilo, fenilo, bencilo y naftilo;

13. Un compuesto según la reivindicación 12, **caracterizado porque**

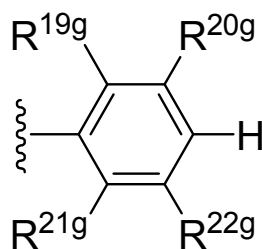
R<sup>19</sup> representa un átomo de hidrógeno; o un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo;

$R^{2g}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{5g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno o  $-N(R^{11g})-S(=O)_2-R^{12g}$ ;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{2g}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{5g}$  represente un resto  $-N(R^{11g})-S(=O)_2-R^{12g}$ ;

5  $R^{11g}$  representa un átomo de hidrógeno,  $-S(=O)_2-R^{12g}$  o un radical alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y n-propilo;

$R^{12g}$  representa un radical fenilo de fórmula general (Ag),



(Ag).

10 en la que

$R^{19g}$ ,  $R^{20g}$ ,  $R^{21g}$  y  $R^{22g}$ , independientemente entre sí, cada uno representa un átomo de hidrógeno; F, Cl, Br, I,  $-O-CH_3$ ;  $-O-C_2H_5$ ;  $-O-CF_3$ ;  $-O-CFH_2$ ;  $-O-CF_2H$ ;  $-O-CH_2-CF_3$ ;  $-O-CF_2-CF_3$ ; metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes  $R^{19g}$ ,  $R^{20g}$ ,  $R^{21g}$  y  $R^{22g}$  sea diferente de hidrógeno;

15 o un radical naftilo, que puede estar no sustituido o sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, F, Cl y Br;

y  $R^{37g}$  representa un radical seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, fluorenilo, fluorenilmetilo, fenilo, bencilo y naftilo.

14. Un compuesto según la reivindicación 12 ó 13 seleccionado del grupo que consiste en

20 [13] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-1-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

[15] éster terc-butílico del ácido 6-(4-metil-naftalen-1-sulfonilamino)-3,4 -dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

[16] éster terc-butílico del ácido 6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico y

[17] éster terc-butílico del ácido 6-(2-metoxi-5-metil-bencensulfonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico.

25