



(12) PATENT

(19) NO

(11) 326650

(13) B1

NORGE

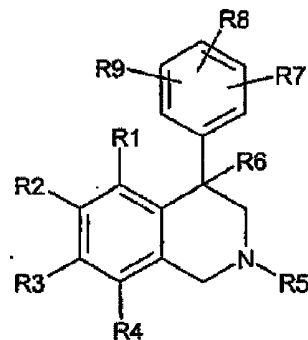
(51) Int Cl.

C07D 217/04 (2006.01) A61P 1/10 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01) M.flere

Patentstyret

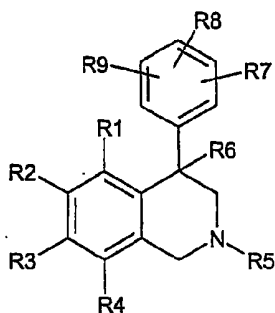
(21)	Søknadsnr	20042158	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.11.20 PCT/EP02/12990
(22)	Inng.dag	2004.05.25	(85)	Videreføringsdag	2004.05.25
(24)	Løpedag	2002.11.20	(30)	Prioritet	2001.12.05, DE, 10159714
(41)	Alm.tilgj	2004.08.27			
(45)	Meddelt	2009.01.26			
(73)	Innehaver	Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65926 FRANKFURT AM MAIN, DE			
(72)	Oppfinner	Klaus Wirth, Robert-Schumann-Ring 104, 65830 KRIFTEL, DE Hans-Jochen Lang, Rüdeshheimer Strasse 7, 65719 HOFHEIM, DE Armin Hofmeister, Pfaugasse 16, 55276 OPPENHEIM, DE Markus Bleich, Eufinger Strasse 73, 65597 HÜNFELDEN-DAUBORN, DE Michael Gekle, Schiesshausstrasse 11, 97072 WÜRZBURG, DE Uwe Heinelt, Mosbacher Strasse 54, 65187 WIESBADEN, DE			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(54)	Benevnelse	Substituerte 4-fenyltetrahydroisokinoliner, anvendelse derav for fremstilling av medikamenter, i tillegg til helbredende midler inneholdende samme			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 01/32624			
(57)	Sammendrag	WO 01/32625			

Forbindelse med formel (I),
hvori R1 -R9 har de i kravene angitte betydningene, er fremragende egnede antihypertensiva for reduksjon eller forebygging av iskemisk induserte skader, som legemiddel for operative angrep, for behandling av iskemier i nervesystemet, slaganfall og hjerneødem, sjokk, forstyrret åndedrettskraft, for behandling av snorking, som avførende middel, som middel mot ektoparasitter, for forebygging av gallesteindannelse, som antiaterosklerotika, middel mot diabetiske senkomplikasjoner, kreftsykdommer, fibrotiske sykdommer, endotel dysfunksjon, organhypotrofier og hypoplasier. De er inhibitorer av den cellulære natrium-proton-antiporter. Det påvirker serum lipoproteinene og kan følgelig anvendes for profylakse og for regresjon av aterosklerotiske forandringer.



Foreliggende oppfinnelse vedrører substituerte 4-fenyltetrahydroisokinoliner, anvendelse derav for fremstilling av medikamenter i tillegg til helbredende midler inneholdende samme.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel I



hvor:

- 10 R₁, R₃ og R₄ uavhengig av hverandre er H, og
 R₁, R₂, R₃ og R₄ uavhengig av hverandre betyr F, Cl, Br, I, CN, NO₂; OH,
 NH₂, C_aH_{2a+1}, C_{qq}H_{2qq-1}, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀, OCOR₁₀, COR₁₀ eller O_x-CH₂)_y-
 fenyl;

- 15 a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} betyr uavhengig av hverandre 1,
 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet
 med F-atomer;

- qq betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være
 erstattet med F-atomer;

- 20 R₁₀ betyr H eller C_cH_{2c+1};

- c betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer
 kan være erstattet med F-atomer,

- 25 x betyr 0 eller 1;

- y betyr 0, 1, 2, 3 eller 4;

hvorved fenylingen i gruppen $O_x-(CH_2)_y$ -fenyl er usubstituert eller substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CN, NO_2 ; OH, NH_2 eller C_dH_{2d+1} ;

5 d betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

10 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl;

eller

15 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre $CONR_1R_2$ eller NR_1R_2 ;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_\pi H_{2\pi-1}$;

20 e betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

rr betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_\pi H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR_{13} ;

25 R13 betyr H eller C_fH_{2f+1} ;

f betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30 eller

35 R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminotyl, pyrrolidinoetyl, N-metyl piperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

R11 og R12 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolinring;

5

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14 eller SO₂R14;

10

R14 betyr C_gH_{2g+1};

g betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O eller NR¹³,

15

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre –O_h-SO_j-R15, hvori

20

h betyr 0 eller 1;

j betyr 0, 1 eller 2;

R15 betyr C_kH_{2k+1}, OH, OC₁H_{2l+1} eller NR¹⁷R¹⁸;

25

k betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

l betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1};

m betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR¹⁹;

35

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1} ;
n betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$, COR20 eller SO_2R20 ;

10 p betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

ss betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

R20 betyr C_qH_{2q+1} ;

15

q betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

20 hvorved i gruppene C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$ og C_qH_{2q+1} et eller
H-atomer kan være erstattet med F-atomer, og en eller
flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR21;

R21 betyr H eller C_rH_{2r+1} ,

25

r betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_rH_{2r+1} , et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, F, Cl, Br, I, C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$, OH, OC_tH_{2t+1} eller OCOR22;

30

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

dd betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$ og OC_tH_{2t+1} et
eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-Atomer;

5 R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre $-O_v-SO_w-R23$;

v betyr 0 eller 1;

w betyr 0, 1 eller 2;

10

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, OH, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

15

mm betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} , $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

25

zz betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i C_zH_{2z+1} kan et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR27;

30

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

35

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO_{bb}R30;

5

R30 betyr H, C_{cc}H_{2cc+1}, C_{yy}H_{2yy-1}, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

10

R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1};

bb betyr 2 eller 3;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

yy betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

h betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

20

hvor i C_hH_{2h+1}, et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i gruppene C_{cc}H_{2cc+1} og C_{yy}H_{2yy-1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med NR31 og en CH₂ gruppe kan være erstattet med O;

25

R31 betyr H, C_{kk}H_{2kk+1}, COR65 eller SO₂R65;

kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

30

R65 betyr H, C_{xx}H_{2xx+1};

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

eller

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

5 som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituerter valgt fra gruppen bestående av F, Cl, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og COR72;

10

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

20

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, NH_2 , $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42 eller OCOR42,

25

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

ww betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

30

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

35

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer, og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O

5 eller

R40 og R41 velges uafhængig af hverandre fra hydroksyetyl, N,N-dimethylaminoetyl, N,N-diethylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

10

eller

R40 og R41 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående af pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin,

15

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

20

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

hvorved imidlertid ikke to substituentter fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

25

og hvorved minst en av restene R7, R8 og R9 må være valgt fra gruppen bestående av $CONR_4OR_4$, $-O_vSO_wR_{23}$, $NR_{32}COR_{30}$, $NR_{32}CSR_{30}$ og $NR_{32}SO_{bb}R_{30}$;

30

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

Foretrukket er forbindelser med formel I, hvori

35

R1, R3 og R4 uafhængig av hverandre betyr H, og
R1, R2, R3 og R4 uafhængig av hverandre betyr F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , OH, NH_2 , C_aH_{2a+1} , cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1} , $COOR_{10}$;

a og b betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5 R10 betyr H eller C_eH_{2c+1} ;

c betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

10 eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl;

15 eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre $CONR_1R_2$ eller NR_1R_2 ;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_{\pi}H_{2\pi-1}$;

20

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

π betyr 3, 4, 5 eller 6,

25

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_{\pi}H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

30

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

35

R11 og R12 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

eller

5 R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14,
CSNHR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1};

10 g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan
være erstattet med F-atomer ;

eller

15 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R15,
hvorved

R15 betyr C_kH_{2k+1}, OC_lH_{2l+1} eller NR17R18;

20 k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer,

l betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

25 R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1}, hvori den til
nitrogenbundne første CH₂-gruppen kan være erstattet med CO og den
andre CH₂-gruppen med NR19;

30 m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere
H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1};

35 n betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} ;

p betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i C_pH_{2p+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R6 betyr $H, C_sH_{2s+1}, OC_tH_{t+1}$ eller OCOR₂₂;

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

10

hvorved i C_sH_{2s+1} og OC_tH_{t+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

15

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H, SO_3H eller SO_2R_{23} ;

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}, C_{mm}H_{2mm-1}, OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR₂₅R₂₆;

25

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4 eller 5,

mm betyr 3, 4, 5 eller 6,

30

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}, C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_2H_{2z+1} , hvori den til nitrogenet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS og den andre CH_2 - med NR₂₇;

35

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer være
erstattet med F-atomer;

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;
aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

10 eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller
NR32SO₂R30;

15 R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyll eller piperidinyll, i
hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1} ;

20 cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

h betyr 1, 2, 3 eller 4;

25

hvorved i C_hH_{2h+1} , et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-
atomer og i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan
være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være
erstattet med NR31 og en CH₂-gruppe kan være erstattet med O;

30

R31 betyr H, $C_{kk}H_{2kk+1}$, COR65 eller SO₂R65;
kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

35

R65 betyr H, $C_{xx}H_{2xx+1}$;

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

5

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaromat valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrol, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

10

som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og COR72;

15

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

20

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

25

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, NH₂, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42 eller OCOR42,

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

30

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller C(NH)NH₂;

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5 eller

R40 og R41 er uavhengig av hverandre valgt fra hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

10

eller

R40 og R41 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

15

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

20

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

hvorved imidlertid ikke to substituenten fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

25

og hvorved minst en av restene R7, R8 eller R9 må være valgt fra gruppen bestående av $CONR_4OR_4$, $-O_vSO_wR_{23}$, $NR_{32}COR_{30}$, $NR_{32}CSR_{30}$ og $NR_{32}SO_{bb}R_{30}$;

30

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

Spesielt foretrukket er forbindelser med formel I, hvori

35

R1, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr H, og R1, R2, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr F, Cl, Br, OH, NH_2 , C_aH_{2a+1} , cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1} ;

a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} uavhengig av hverandre betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre NR11R12;

10

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_\pi H_{2\pi-1}$;

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

π betyr 3, 4, 5 eller 6,

15

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_\pi H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

20

R11 og R12 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

25

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO_2R14 ;

30

R14 betyr C_gH_{2g+1} ;

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer ;

35

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H , SO_2R15 ;

R15 betyr C_kH_{2k+1} eller NR17R18;

5

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1} ;

10

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr metyl eller trifluormetyl;

R6 betyr H;

15

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H eller SO_2R23 ;

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$ eller NR25R26;

20

nn betyr 1, 2, 3, 4 eller 5,

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} , hvori den til nitrogenatomet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS og den andre CH_2 - med NR27;

30

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer;

35

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

5

R7, R8 og R9 betyr uafhængig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO₂R30;

10

R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

R32 og R33 betyr H, metyl eller CF₃;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

20

hvorved i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med NR31 og en CH₂ gruppe kan være erstattet med O;

R31 betyr H, metyl, etyl CF₃, CH₂CF₃, actyl, propionyl, metansulfonyl eller etansulfonyl;

25

eller

30

R30 betyr pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl, som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituerter valgt fra gruppen bestående av F, Cl, metyl, etyl, trifluormetyl, NH₂, NHacetyl;

eller

35

R7, R8 og R9 betyr uafhængig av hverandre H, F, Cl, OH, NH₂, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, OC_{ff}H_{2ff+1}, NR40R41, CONR40R41, COOR42 eller OCOR42,

ee og ff betyr uafhængig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

tt betyr 1, 2, 3 eller 4;

10

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

15

R40 og R41 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

20

R40 og R41 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

25

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30

hvorved imidlertid ikke to substituenten fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

35

og hvorved minst en av restene R7, R8 eller R9 må være valgt fra gruppen bestående av $CONR_4OR_4$, $-O_vSO_wR_{23}$, $NR_{32}COR_{30}$, $NR_{32}CSR_{30}$ og $NR_{32}SO_bR_{30}$;

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

Helt spesielt foretrukket er forbindelser med formel I, hvori:

5 R1, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr H, og
R1, R2, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr F, Cl, Br, OH, NH₂, C_aH_{2a+1},
cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1};

10 a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} uavhengig av hverandre betyr 1,
2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-
atomer;

eller

15 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre NR₁₁R₁₂;

R₁₁ og R₁₂ betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1}, C_πH_{2π-1};

20 e betyr 1, 2, 3 eller 4,

π betyr 3, 4, 5 eller 6,

25 hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og C_πH_{2π-1} et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

30 R₁₁ og R₁₂ danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring
valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metyl-piperazin,
piperazin og morfolin;

eller

35 R₁₁ og R₁₂ betyr uavhengig av hverandre COR₁₄, CSR₁₄, CONHR₁₄,
CSNHR₁₄ eller SO₂R₁₄;

R₁₄ betyr C_gH_{2g+1};

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5 eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H , $\text{SO}_2\text{R15}$;

R15 betyr $\text{C}_k\text{H}_{2k+1}$ eller NR17R18;

10

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$;

15

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr metyl eller trifluormetyl;

20

R6 betyr H;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H eller $\text{SO}_2\text{R23}$;

25

R23 betyr $\text{C}_{nn}\text{H}_{2nn+1}$ eller NR25R26;

nn betyr 1, 2, 3, 4 eller 5,

30

hvorved i $\text{C}_{nn}\text{H}_{2nn+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller $\text{C}_z\text{H}_{2z+1}$, hvori den til nitrogenbundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS og den andre CH_2 - med NR27;

35

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_2H_{2z+1} et eller flere H-atomer være
erstattet med F-atomer;

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

5

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

10

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller
NR32SO₂R30;

15

R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i
hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

R32 og R33 betyr H, metyl eller CF₃;

20

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

25

hvorved i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper
kan være erstattet med NR31 og en CH₂-gruppe kan være erstattet
med O;

30

R31 betyr H, metyl, etyl, CF₃, CH₂CF₃, acetyl, propionyl, metansulfonyl
eller etansulfonyl;

eller

35

R30 betyr pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl,
tiazolyl og oksazolyl, som usubstituert eller substituert med inntil 3

substituenten valgt fra gruppen bestående af F, Cl, metyl, etyl, trifluormetyl, NH₂, NHacetyl;

eller

5

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, OH, NH₂, C_{ee}H_{2ee+1}, C_{ww}H_{2ww+1}, OC_{ff}H_{2ff+1}, NR40R41, CONR40R41, COOR42 eller OCOR42,

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

10

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i gruppene C_{ee}H_{2ee+1}, C_{ww}H_{2ww-1} og OC_{ff}H_{2ff+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15

R40 og R41 betyr H, C_{tt}H_{2tt+1} eller C(NH)NH₂;

tt betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen C_{tt}H_{2tt+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

eller

R40 og R41 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

25

eller

R40 og R41 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

30

R42 betyr H eller C_{hh}H_{2hh+1};

35

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5 hvorved imidlertid ikke to substituentter fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

og hvorved minst en av restene R7, R8 eller R9 må være valgt fra gruppen bestående av $-O_vSO_wR_{23}$, $NR_{32}COR_{30}$, $NR_{32}CSR_{30}$ og $NR_{32}SO_{bb}R_{30}$;

10

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

Helt spesielt foretrukket er forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

- 15 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 4) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamid;
- 20 5) 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 6) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)benzensyre;
- 7) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid;
- 8) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid;
- 9) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-
- 25 dimetylaminoetyl)-benzamid;
- 10) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 11) [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-dietylamin;
- 12) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-piperidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 13) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 30 14) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 15) 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 16) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 17) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-propylurea;
- 18) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
- 35 metyltiourea;
- 19) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;

- 20) N-[4-(6-Metansulfonyl-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 21) N-[4-(2,6,8-Trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 22) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 5 23) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 24) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-morfolin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 10 25) N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metyl piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid;
- 26) N-{4-[8-Klor-6-(cyklopropylmetyl amino)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid;
- 27) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzosyre;
- 15 28) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksy-N-metylbenzamid;
- 29) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etyl-2-hydroksybenzamid;
- 30) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetyl aminoetyl)-2-hydroksybenzamid;
- 20 31) N-[5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoyl]-guanidin;
- 32) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 33) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 25 34) 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 35) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 36) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 37) Pentansyre-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 38) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 39) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 40) Cyklopropankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 41) Cyklobutankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 42) Cyklopentankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 43) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 5 44) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 45) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 46) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 10 47) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 48) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 49) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 15 50) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 51) Pentansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 52) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 20 53) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 54) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 55) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 56) Cyklopentankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 57) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 30 58) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 59) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 60) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 35 61) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 62) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 63) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 64) N-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 5 65) Pentansyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 66) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 67) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 10 68) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 69) Cyklobutankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 70) Cyklopentankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 71) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 72) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 73) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 74) Etansulfonsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 75) N',N'-dimetylamino-N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 25 76) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 77) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 78) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 30 79) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 80) N-{5-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 81) N-{5-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 35 82) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 83) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 84) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsylre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 85) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 86) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 87) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 88) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 89) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 15 90) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 91) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 92) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 20 93) 2-Klor-5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 94) 2-Metyl-4-fenyl-6,8-bis-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 95) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 25 96) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 97) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 30 98) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 99) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 100) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 101) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 102) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 103) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 104) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 105) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 106) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 107) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 108) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 109) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 110) 1-Metansulfonpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 111) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 112) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 113) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 114) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 115) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 116) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 30 117) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 118) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 119) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 120) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 121) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 122) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 123) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 124) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 125) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 126) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 127) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 128) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 129) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 130) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 131) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 132) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 133) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 134) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 135) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 30 136) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 137) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 138) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 139) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 140) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 141) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 142) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 5 143) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 144) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 145) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-urea;
- 10 146) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminopropyl)-1-metylurea;
- 147) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 15 148) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminopropyl)-urea;
- 149) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 150) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 20 151) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 152) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 153) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 154) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 155) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 156) Piperidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 157) Morfolin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 158) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 159) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;

- 160) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 161) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 162) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 163) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 164) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 165) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-
10 dimetylaminoetyl)-urea;
- 166) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 167) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 168) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 169) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 170) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 171) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 20 172) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 173) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 25 174) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 175) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 176) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-
30 dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 177) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dietyl-1-metylurea;
- 178) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 179) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 35 180) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;

- 181) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 182) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 5 183) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 184) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 185) 4-Metylpiiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 10 186) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 187) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dimetyl-1-metylurea;
- 15 188) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 189) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 190) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 20 191) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-metylester;
- 192) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-etylester;
- 25 193) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-isopropylester;
- 194) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2,2-dimetylpropylester;
- 195) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-metylester;
- 30 196) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-isopropylester;
- 197) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2,2-dimetylpropylester;
- 35 198) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-etylester;

- 199) (R)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 200) (S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 5 201) (R)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 202) (S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 203) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 204) 4-(3-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 10 205) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea;
- 206) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-benzosyreetyler;
- 207) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]benzosyre

15

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

Meget sterkt spesielt foretrukket er forbindelser fra gruppen

- 20 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid,
- 4) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 25 5) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 6) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 7) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 8) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 30 9) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 11) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 12) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;

- 13) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 14) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 15) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 5 16) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 17) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 18) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-
10 trifluoracetamid;
- 19) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 21) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
15 metansulfonamid;
- 22) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 23) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 20 24) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 26) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 25 27) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 28) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 29) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 30 30) N-{5-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 31) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 32) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-
35 trifluormetansulfonamid;
- 33) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;

- 34) N-Etyl-N^o-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 35) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylamoacetamid;
- 5 36) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 37) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 38) 1-Metylpiiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 39) 1-Metansulfonylpiiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 40) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 41) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylamoacetamid;
- 42) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylamoacetamid;
- 43) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 20 44) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 45) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 46) 1-Metylpiiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 47) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 48) 1-Metansulfonylpiiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 49) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 50) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 51) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;

- 52) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 53) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 54) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 55) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 56) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 10 57) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 58) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 59) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 15 60) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 61) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-urea;
- 62) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminoethyl)-1-metylurea;
- 20 63) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 64) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminoethyl)-urea;
- 25 65) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 66) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 67) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 30 68) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 69) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 70) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 35 71) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 72) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 73) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 74) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 5 75) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 76) Morfolin-4-karboksylysyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 77) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 10 78) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 79) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 80) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 15 81) Morfolin-4-karboksylysyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 82) 4-Metylpiperazin-1-karboksylysyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 83) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 20 84) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 85) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 25 86) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 87) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetyler;
- 88) (R eller S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 30 89) (R eller S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 90) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea;

35

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

Videre omfatter oppfinnelsen anvendelsen av forbindelser med Formel I for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer som kan påvirkes ved inhibering av natrium-protonbytter undertype II (NHE3), hvori:

- 5 Anvendelse av en forbindelse med Formel I samt farmasøytisk akseptable salter derav for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer som kan påvirkes ved inhiberingen av natrium-proton-veksler undertype III (NHE3), hvori:

10 R1, R2, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1}, C_{qq}H_{2qq-1}, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀, OCOR₁₀, COR₁₀ eller O_x-(CH₂)_y-fenyl;

15 a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

qq betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20 R₁₀ betyr H eller C_cH_{2c+1};

c betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

25 x betyr 0 eller 1;

y betyr 0, 1, 2, 3 eller 4;

30 hvorved fenylingen i gruppen O_x-(CH₂)_y-fenyl er usubstituert eller substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CN, NO₂; OH, NH₂ eller C_dH_{2d+1};

d betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl,

5 eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre CONR11R12 eller NR11R12;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1}, C_πH_{2π-1};

10

e betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

πr betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

15

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og C_πH_{2π-1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O eller NR13;

R13 betyr H eller C_fH_{2f+1};

20

f betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

25

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

30

R11 og R12 danner sammen med N-atomet som de er bundet til den pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolinring;

eller

35

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1} ;

g betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR^{13} ,

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre $-O_h-SO_j-R15$, hvorved

h betyr 0 eller 1;

j betyr 0, 1 eller 2;

R15 betyr C_kH_{2k+1} , OH, OC_1H_{2l+1} eller NR17R18;

k betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvori et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

l betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1} ;

m betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR19;

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1} ;

n betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$, COR20 eller SO_2R20 ;

p betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

ss betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i C_pH_{2p+1} og $C_{ss}H_{2ss-1}$ et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

R20 betyr C_qH_{2q+1} ;

q betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i C_qH_{2q+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med
F-atomer, og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O
eller NR21;

R21 betyr H eller C_rH_{2r+1} ,

r betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_rH_{2r+1} , et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, F, Cl, Br, I, C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$, OH, OC_tH_{2t+1} eller OCOR22;

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

dd betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$ og OC_tH_{2t+1} et
eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet
med F-atomer;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre $-O_v-SO_w-R23$;

v betyr 0 eller 1;

w betyr 0, 1 eller 2;

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, OH, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

5

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

mm betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

10

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} , $C_{zz}H_{2zz-1}$;

15

z betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

zz betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og

20

i C_zH_{2z+1} kan et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR27;

25

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

30

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO_{bb}R30;

R30 betyr H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyll eller piperidinyll, i hvilke ringer en CH_2 -gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1} ;

5

bb betyr 2 eller 3;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

10

yy betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

h betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

15

hvor i C_hH_{2h+1} , et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere (CH_2) -grupper kan være erstattet med NR31 og en (CH_2) -gruppe kan være erstattet med O;

20

R31 betyr H, $C_{kk}H_{2kk+1}$, COR65 eller SO_2R65 ;

kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

25

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

R65 betyr H, $C_{xx}H_{2xx+1}$;

30

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaryl valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituent
valgt fra gruppen bestående av F, Cl, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

5 R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og
COR72;

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

10 oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7 eller 8;

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller
flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15 eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, NH₂,
 $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42
eller OCOR42,

20

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

ww betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

25

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller C(NH)NH₂;

30

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer, og en eller flere CH₂-grupper kan være
erstattet med O

35

eller

R40 og R41 er valgt uafhængig af hverandre fra hydroksyetyl, N,N-dimethylaminoetyl, N,N-diethylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

5 eller

R40 og R41 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående af pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

10

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

Foretrukket er anvendelse av forbindelser med Formel I hvori:

20

R1, R2, R3 og R4 uafhængig af hverandre betyr H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1}, cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀;

a og b betyr uafhængig af hverandre 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

R10 betyr H eller C_cH_{2c+1};

c betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

30

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uafhængig af hverandre 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl;

35

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre CONR11R12 eller NR11R12;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_{\pi}H_{2\pi-1}$;

5 e betyr 1, 2, 3 eller 4,

rr betyr 3, 4, 5 eller 6,

10 hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_{\pi}H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

15 R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

20 R11 og R12 betyr sammen med N-atomet de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

eller

25 R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1} ;

30 g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R₁₅, hvorved

R15 betyr C_kH_{2k+1} , OC_lH_{2l+1} eller NR17R18;

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5 l betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1} , hvorved den til nitrogenet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO og den andre CH_2 -gruppen med NR19;

10

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15 R19 betyr H eller C_nH_{2n+1} ;

n betyr 1, 2, 3 eller 4;

20 hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$;

25 p betyr 1, 2, 3 eller 4,

ss betyr 3, 4, 5 eller 6,

30 hvorved i C_pH_{2p+1} og $C_{ss}H_{2ss-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, C_sH_{2s+1} , OC_tH_{2t+1} eller OCOR22;

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

35 hvorved i C_sH_{2s+1} og OC_tH_{2t+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H eller SO_2R_{23} ;

10 R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4 eller 5,

mm betyr 3, 4, 5 eller 6,

15 hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN, C_zH_{2z+1} , hvorved den til nitrogenet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS, og den andre CH_2 - med NR27;

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

25 hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer;

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

30 hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35 R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO₂R30;

R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH_2 -gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

5 R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1} ;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

10

h betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_hH_{2h+1} , et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ kan et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer og en eller flere (CH_2) -grupper kan være erstattet med NR31 og en (CH_2) -gruppe kan være erstattet med O;

15

R31 betyr H, $C_{kk}H_{2kk+1}$, COR65 eller SO_2R65 ;

20

kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

25

R65 betyr H, $C_{xx}H_{2xx+1}$;

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30

eller

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaromat valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

35

som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og COR72;

5 R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

10 hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

15 R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, NH_2 , $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42 eller OCOR42;

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

20 ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25 R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

30 hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35 R40 og R41 er uavhengig av hverandre valgt fra hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

R40 og R41 betyr sammen med N-atomet hvortil de er bundet en ring
valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin,
5 piperazin og morfolin;

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

10 hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer.

Spesielt foretrukket er avendelsen av forbindelser av Formel I hvori:

15 R1, R2, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr H, F, Cl, Br, OH, NH_2 , C_aH_{2a+1} ,
cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1} ;

a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} betyr uavhengig av hverandre 1,
20 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-
atomer;

eller

25 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre NR11R12;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_{\pi}H_{2\pi-1}$;

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

30 π betyr 3, 4, 5 eller 6,

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_{\pi}H_{2\pi-1}$ et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

35 eller

R11 og R12 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

5 eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1};

10

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

15

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R₁₅, hvorved

R15 betyr C_kH_{2k+1} eller NR17R18;

20

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1};

25

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1}, C_{ss}H_{2ss-1};

30

p betyr 1, 2, 3 eller 4,

ss betyr 3, 4, 5 eller 6,

35

hvorved i C_pH_{2p+1} og C_{ss}H_{2ss-1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, CH₃;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H eller SO₂R₂₃;

5 R23 betyr C_{nn}H_{2nn+1} eller NR₂₅R₂₆;

nn betyr 1, 2, 3, 4 eller 5,

10 hvorved i C_{nn}H_{2nn+1} et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN, C_zH_{2z+1},
hvorved den til nitroget bundne første CH₂-gruppen er erstattet
med CO eller CS, og den andre CH₂- med NR₂₇;

15

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

20

R27 betyr H eller C_{aa}H_{2aa+1};

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

25

hvorved i C_{aa}H_{2aa+1} et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

eller

30

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR₃₂COR₃₀, NR₃₂CSR₃₀ eller
NR₃₂SO₂R₃₀;

R30 betyr H, C_{cc}H_{2cc+1}, C_{yy}H_{2yy-1}, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke
ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR₃₃;

35

R32 og R33 betyr H, CH₃ eller CF₃;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

yy betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

5 hvorved i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere (CH_2) -grupper kan være erstattet med NR31 og en (CH_2) -gruppe kan være erstattet med O;

10 R31 betyr H, metyl, etyl, CF_3 , CH_2CF_3 , acetyl, propionyl, metansulfonyl eller etansulfonyl;

eller

15 R30 betyr pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl, som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, metyl, etyl, trifluormetyl, NH_2 , NHacetyl;

20 eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, OH, NH_2 , $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 eller OCOR42;

25 ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

30 hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

tt betyr 1, 2, 3 eller 4;

35

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

5 R40 og R41 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

10 R40 og R41 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

15 hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20 Helt spesielt foretrukket er anvendelser av forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

- 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 25 4) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamid;
- 5) 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 6) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)bensensyre;
- 7) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid;
- 30 8) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid;
- 9) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-benzamid;
- 10) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 11) [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-dietylamin;
- 35 12) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-piperidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 13) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 14) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;

- 15) 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
16) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
17) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-propylurea;
18) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
5 metyltiourea;
19) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
20) N-[4-(6-Metansulfonyl-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
acetamid;
21) N-[4-(2,6,8-Trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
10 22) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
acetamid;
23) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-
fenyl]-acetamid;
24) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-morfolin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
15 acetamid;
25) N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-
yl]-fenyl}-acetamid;
26) N-{4-[8-Klor-6-(cyklopropylmetylamino)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-
4-yl]-fenyl}-acetamid;
20 27) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksybenzosyre;
28) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksy-N-
metylbenzamid;
29) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etyl-2-
hidroksybenzamid;
25 30) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-
dimetylaminoetyl)-2-hidroksybenzamid;
31) N-[5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-
hidroksybenzoyl]-guanidin;
32) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
30 33) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
34) 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
35) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
36) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
37) Pentansyre-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
35 amid;
38) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
isobutyramid;

- 39) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 40) Cyklopropankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 41) Cyklobutankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 42) Cyklopentankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 43) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-
10 trifluoracetamid;
- 44) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 45) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 46) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
15 metansulfonamid;
- 47) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 48) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 20 49) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 50) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 51) Pentansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 52) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
25 isobutyramid;
- 53) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 54) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 55) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 56) Cyklopentankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 57) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-
35 trifluoracetamid;
- 58) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 59) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 60) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 61) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 62) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 63) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 64) N-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 10 65) Pentansyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 66) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 67) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 15 68) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 69) Cyklobutankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 70) Cyklopentankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 71) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 72) 1-Acetyl Piperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 73) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 74) Etansulfonsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 75) N',N'-dimetylamino-N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 30 76) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 77) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 78) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 35 79) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;

- 80) N-{5-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 81) N-{5-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 5 82) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 83) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 84) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsylre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 85) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 86) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 87) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 88) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 89) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 20 90) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 91) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 92) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 93) 2-Klor-5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 94) 2-Metyl-4-fenyl-6,8-bis-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 30 95) 6,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 96) 4-(8-Amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenol;
- 97) 8-Metoksy-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 98) 2-(8-Amino-2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenol;
- 99) 2-(8-Amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenol;
- 35 100) 5-(8-amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-metoksyfenol;
- 101) 2-Metyl-8-nitro-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 102) 4-(8-Amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzol-1,2-diol;

- 103) 2,8-Dimetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
104) 4-(3,4-Diklorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
105) 4-(3,4-Diklorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
106) 4-(2,4-Diklorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
5 107) 4-(3-Klorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
108) 2,4-Dimetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
109) 2-Butyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
110) N-(2-Metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-yl)-acetamid;
111) 7-Klor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
10 112) 8-Klor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
113) 2,6-Dimetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
114) 6-Klor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
115) 6-Metoksi-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
116) 2-Etyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
15 117) 2-Metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
118) 6,8-Diklor-2-etyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
119) 4-(4-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
120) 2-Metyl-4-fenyl-6,8-bis-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
121) 6,8-Diklor-2-isopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
20 122) 5,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
123) 6,8-Diklor-4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
124) 6,8-Diklor-2-metyl-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
125) 5,6-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
126) 6,7-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
25 127) 8-Brom-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
128) 6,8-Diklor-4-(4-klorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
129) 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
130) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
acetamid;
30 131) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-
metylaminoacetamid;
132) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-
dimetylaminoacetamid;
133) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
propionamid;
35 134) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
butyramid;

- 135) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 136) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 137) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 138) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 139) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 140) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 141) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 142) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 143) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 144) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 145) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 146) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 147) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 148) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 149) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 30 150) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 151) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 35 152) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;

- 153) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 154) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 155) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 156) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 157) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 158) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 159) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 160) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 161) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 162) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 163) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 164) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 165) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 166) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 167) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 30 168) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 169) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 170) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 171) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 172) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 173) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 174) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 175) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 176) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 177) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 178) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
- 10 (tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 179) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 180) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiiperidin-4-yl)-urea;
- 15 181) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminopropyl)-1-metylurea;
- 182) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 183) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-
- 20 dimetylaminopropyl)-urea;
- 184) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 185) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 25 186) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 187) 4-Metylpiiperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 188) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 30 189) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 190) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 191) Piiperidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 192) Morfolin-4-karboksylsyre.[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 193) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 194) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 5 195) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 196) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 197) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 10 198) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 199) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 200) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 15 201) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 202) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 203) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 20 204) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 205) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 206) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 25 207) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 208) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 209) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 30 210) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 211) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 35 212) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dietyl-1-metylurea;
- 213) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;

- 214) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 215) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 216) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 5 217) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 218) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 10 219) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 220) 4-Metyl piperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 221) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetyl aminoetyl)-1-metylurea;
- 15 222) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dimetyl-1-metylurea;
- 223) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetyl aminoetyl ester;
- 20 224) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetyl aminoetyl ester;
- 225) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetyl aminoetyl ester;
- 226) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre metylester;
- 25 227) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre etylester;
- 228) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre isopropylester;
- 30 229) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl] karbaminsyre-2,2-dimetyl propylester;
- 230) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre metylester;
- 231) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre isopropylester;
- 35 232) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2,2-dimetyl propylester;

- 233) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
karbaminsyreetyler; ester;
- 234) (R)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid;
- 5 235) (S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid;
- 236) (R)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
etylurea;
- 237) (S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 10 238) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 239) 4-(3-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 240) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-
hydroksyetyl)-urea;
- 241) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
15 benzosyreetyler; ester;
- 242) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]benzosyre

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

- 20 Meget spesielt foretrukket er anvendelsen av forbindelser valgt fra gruppen bestående
av

- 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 25 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid,
- 4) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-
dimetylbenzensulfonamid;
- 5) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid;
- 6) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid;
- 30 7) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-
dimetylaminoetyl)-benzamid;
- 8) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 9) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 10) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
35 metyltiourea;
- 11) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;

- 12) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 13) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzosyre;
- 14) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-
5 dimetylaminoetyl)-2-hydroksybenzamid;
- 15) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 16) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 17) 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 18) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 10 19) 1-Acetyl piperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 21) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
15 amid;
- 22) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 23) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 24) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 20 25) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 26) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 27) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
25
- 28) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 29) 1-Acetyl piperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 30) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 31) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 32) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 33) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;

- 34) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 36) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 37) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 38) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 39) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 10 40) N-{5-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 41) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 42) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 43) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 44) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 20 45) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 46) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 47) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 48) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 49) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 50) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 51) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 35 52) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;

- 53) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 54) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 5 55) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 56) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 57) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 58) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 59) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 60) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 61) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 62) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 63) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 64) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 65) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 66) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 67) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 68) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 30 69) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 70) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 35 71) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-urea;

- 72) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminopropyl)-1-metylurea;
- 73) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 5 74) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminopropyl)-urea;
- 75) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 76) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 10 77) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 78) 4-Metyl piperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 79) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 80) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 81) 4-Metyl piperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 82) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 83) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 84) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 85) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 25 86) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 87) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 88) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 30 89) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 90) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 91) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 92) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 35 93) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;

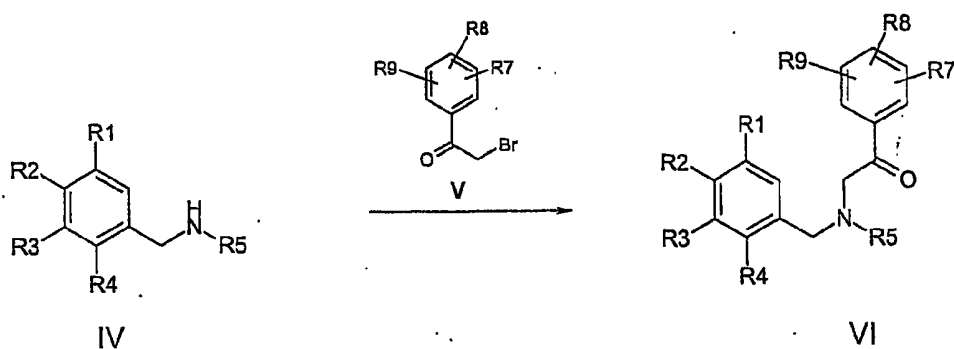
- 94) 4-Metylpiiperazin-1-karboksylysyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 95) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 5 96) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 97) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 98) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-10 dimetylaminoetyler;
- 99) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreetyler;
- 100) (R eller S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 15 101) (R eller S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 102) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea;
- 103) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-20 benzosyreetyler;
- 104) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]benzosyre

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

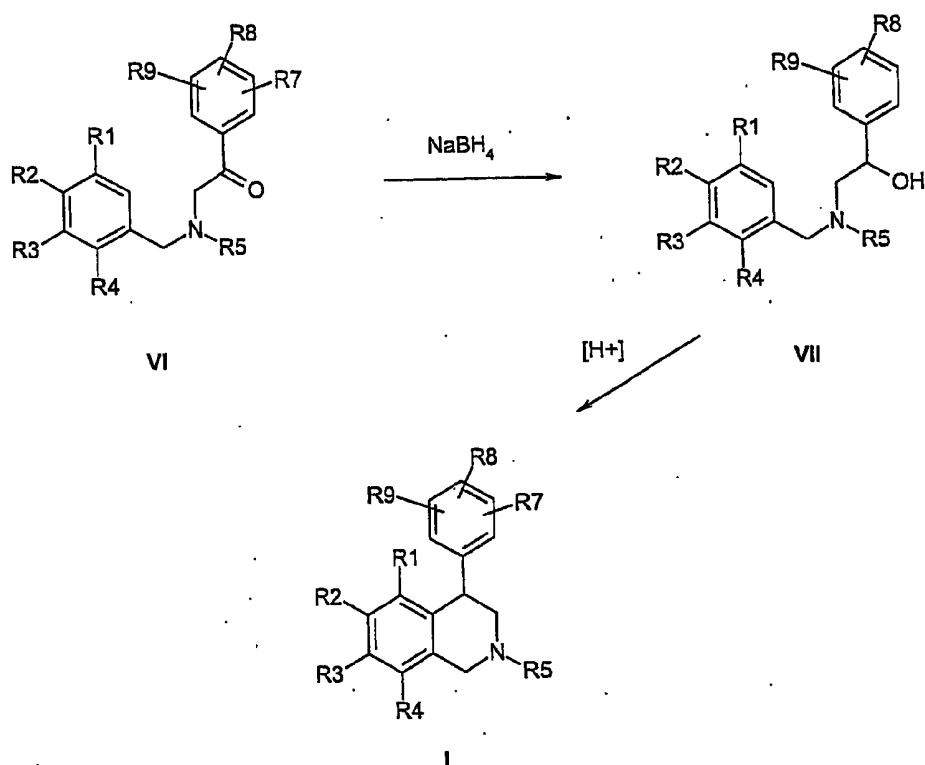
- 25 Inneholder forbindelsene med Formel I et eller flere asymmetrisentere så kan disse så vel være S- som også være R-konfigurerte. Forbindelsene kan foreliggende som optiske isomerer, som diastereomerer, som rasemater eller som blandinger av disse.

- De angitte alkylrestene, henholdsvis delvis eller fullstendig fluorerte alkylrester kan så 30 vel foreligge rett kjedet som forgrenet. Gruppene C_aH_{2a-1} , henholdsvis deres analoger inntil $C_{yy}H_{2yy-1}$ betyr enten de tilsvarende alkenylene, cykloalkylene, cykloalkylalkylene eller alkylcykloalkylene.

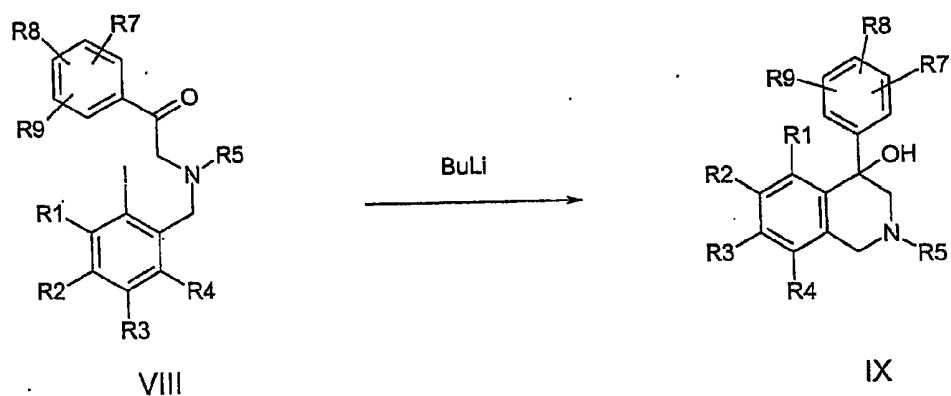
- Som heteroaryler gjelder spesielt 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-furyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolyl, 35 1-, 2-, 4- eller 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- eller 5-pyrazolyl, 1,2,3-triazol-1-, -4- eller 4-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- eller -5-yl, 1- eller 5-tetrazolyl, 2-, 4- eller 5-oksazolyl, 3-, 4- eller 5-isoksazolyl, 1,2,3-oksadiazol-4- eller 5-yl, 1,2,4-oksadiazol-3- eller 5-yl, 1,3,4-



Alfa-bromacetofenonforbindelsene V lar seg oppnå ved fremgangsmåter kjente fra litteraturen fra de tilsvarende acetofenonforløperne ved bromering. Ved reduksjon av karbonylgruppen i VI og etterfølgende syrekatalysert ringslutning av de tilsvarende alkoholene VII (kfr. Tetrahedron Lett.; 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int.; 1995, 27, 513) kan de ønskede tetrahydroisokinolinene I utvinnes ved kjente fremgangsmåter.

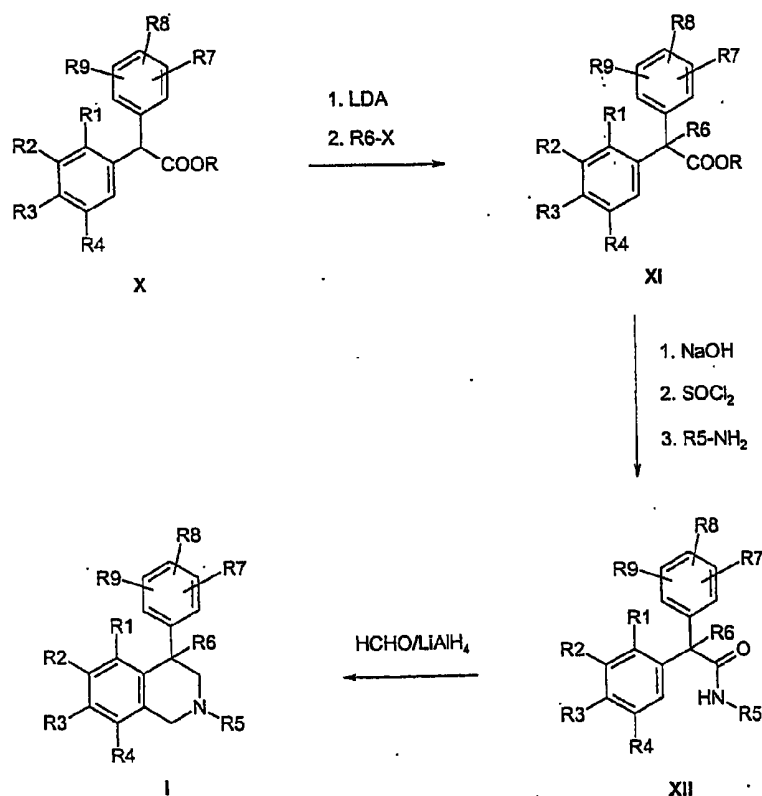


For R6 ulik H lar de ønskede forbindelsene med formel I seg fremstille for eksempel fra jodidene VIII ved halogen-metall-utbyttning og etterfølgende nukleofilt angrep av intermediære litiumorganiske spesier på karbonylgruppen (kfr. Chem. Pharm. Bull.; 1995, 43, 1543).



De derved syntetiserte tertiære alkoholene lar seg overføre ved kjente fremgangsmåter til ytterligere derivater.

- 5 For fremstilling av alkylforgrenede analoger (I) alkyleres den tilsvarende difenyleddiksyreesteren X i alfa-stilling ved kjente fremgangsmåter. Det ønskede produktet XI kan ved standard fremgangsmåter overføres til de tilsvarende amidene XII som i en Pictet-Spengler-analog reaksjon overføres til de ønskede tetrahydroisokinolinene I (kfr. Tetrahedron; 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull.; 1985, 10 33, 340).



I publikasjonene WO 01 32 624 og WO 01 32 625 er det beskrevet forbindelser av type I som gjenopptaksinhibitorer av norepinefrin, dopamin og serotonin. Riktignok er det i disse patentpublikasjonene utelukkende beskyttet forbindelser hvorved R1 og R2

5 utelukkende kan være H. Ved forbindelsene ifølge oppfinnelsen har det imidlertid vist seg at minst for R2 må det gjelde at R2 ikke er lik H. Videre kunne det ved hjelp av en eksempliforbindelse av forbindelsen ifølge oppfinnelsen ikke påvises inhibitoriske egenskaper for de omtalte reseptorene, slik at de beskrevne forbindelsene, så vel

strukturelt som også med hensyn til deres farmakologiske egenskaper, tydelig skiller

10 seg fra de forbindelsene som er beskrevet i de nevnte patentpublikasjonene.

Videre er det beskrevet forbindelser av type I i publikasjonen EP 11 13 007 som østrogenagonister og -antagonister. Det kunne vises at forbindelsene ifølge oppfinnelsen ikke viser noen aktivitet på de nevnte reseptorene, slik at det også her

15 foreligger strukturelle forskjeller ved forbindelsene ifølge oppfinnelsen med tydelig andre farmakologiske egenskaper.

Det kunne vises at forbindelsene med formel I utgjør fremragende inhibitorer av natrium-hydrogen veksleren (NHE) – spesielt natrium-hydrogen veksleren av undertype 3 (NHE3).

- 5 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre et helbredende middel, kjennetegnet ved at det inneholder en virksom mengde av en forbindelse med formel I.

På grunn av disse egenskapene egner forbindelsene seg for sykdommer som fremkalles ved oksygenmangel. Forbindelsene er på grunn av de farmakologiske egenskapene fremragende egnet som antiarytmiske legemidler med kardiobeskyttende komponenter for infarktprofylakse og infarktbehandling, samt for behandling av angina pectoris, hvorved de også preventivt inhiberer eller sterkt reduserer de patofysiologiske prosessene ved oppståelse av ischemisk induerte skader, spesielt ved utløsningen av ischemisk-induserte hjertearytmier. På grunn av deres beskyttende virkninger mot patologiske hypoksiske og ischemiske situasjoner kan forbindelsene med formel I, anvendt ifølge oppfinnelsen, som følge av inhiberingen av den cellulære Na^+/H^+ -utbyttermekanismen anvendes som legemiddel for behandling av alle akutte eller kroniske ved ischemi utløste skader eller derved primært eller sekundært induerte sykdommer. Dette vedrører deres anvendelse som legemidler for operative angrep, for eksempel ved organtransplantasjoner, hvorved forbindelsene kan anvendes så vel for beskyttelse av organene i givere før og under uttaket, for beskyttelse av uttatte organer, eksempelvis ved behandling med, eller deres lagring, i fysiologiske badvæsker, som også ved overføringen i mottagerorganismen. Forbindelsene er likeledes verdifulle, beskyttende virkende legemidler ved gjennomføringen av angioplastiske operative inngrep, eksempelvis på hjerter som også på perifere kar. Tilsvarende deres beskyttende virkning ved ischemisk induerte skader er forbindelsene også egnede som legemidler for behandling av ischemier i nervesystemet, spesielt sentralnervesystemet, hvorved de for eksempel er egnede for behandling av slaganfall eller hjerneødem. Videre egner de ifølge oppfinnelsen anvendte forbindelsene med Formel I seg likeledes for behandling av former for sjokk, som eksempelvis allergisk, kardiogen, hypovolemisk og bakterielt sjokk.

Videre induserer forbindelsene en forbedring av åndedrettskraften og anvendes derfor for behandling av åndingstilstander ved følgende kliniske tilstander og sykdommer:

- 35 Forstyrret sentral åndedrettsdrift (for eksempel sentral søvnapnoe, krybbedød, postoperativ hypoksi), muskulært betingede åndedrettsforstyrrelser, åndedrettsforstyrrelser etter langtids-kunstig åndedrett, åndedrettsforstyrrelser

ved tilpasning til høyfjell, obstruktive og blandede former av søvnapnoe, akutte og kroniske lungesykdommer med hypoksi og hypokapni.

I tillegg forhøyer forbindelsene muskeltonus i de øvre luftveiene slik at snorking
5 undertrykkes.

En kombinasjon av NHE-inhibitor med en karbonanhydrasehemmer (for eksempel acetazolamid), hvorved sistnevnte tilveiebringer en metabolisk acidose og derved allerede øker åndedrettsfrekvensen, har vist seg som fordelaktig ved forsterket virkning
10 og redusert virkestoffanvendelse.

Det har vist seg at forbindelsene som anvendes ifølge oppfinnelsen har en mildt avførende virkning og de kan følgelig med fordel anvendes som avførende middel eller ved truende tarmforstopping, hvorved forebyggelsen av forstoppinger i tarmområdet
15 ved begynnende iskemiske skader er spesielt fordelaktig.

Videre består muligheten til å forebygge gallesteindannelse.

Videre utmerker forbindelsene anvendt ifølge oppfinnelsen med Formel I seg ved sterkt
20 inhiberende virkning på proliferasjonen av celler, eksempelvis fibroblast-celleproliferasjonen og proliferasjonen av glatte karmuskel celler. Derfor kommer forbindelsene med Formel I på tale som verdifulle terapeutika for sykdommer hvorved celleproliferasjonen utgjør en primær eller sekundær årsak, og de kan derfor anvendes som antiaterosklerotika, midler mot diabetiske senkomplikasjoner, kreftsykdommer,
25 fibrotiske sykdommer som lungefibrose, leverfibrose eller nyrefibrose, organhypotrofier og -hypoplasier, spesielt ved prostatahypoplasi, henholdsvis prostatahypotrofi.

De ifølge oppfinnelsen anvendte forbindelsene er virkningsfulle inhibitorer av den cellulære natrium-proton-antiporter (Na/H-veksler) som ved tallrike sykdommer
30 (essensiell hypotoni, aterosklerose, diabetes osv.), også er forhøyet i slike celler som er lett tilgjengelige for målinger, som eksempelvis i erytrocytter, trombocytter eller leukocytter. De ifølge oppfinnelsen anvendte forbindelsene egner seg derfor som fremragende og enkle vitenskapelige verktøy, eksempelvis i deres anvendelse som diagnostiske for bestemmelse og adskillelse av bestemte former for hypotoni, men også
35 aterosklerose, diabetes, proliferative sykdommer osv. Dessuten er forbindelsene med Formel I egnede for preventiv terapi for å forebygge genesen ved høyt blodtrykk, eksempelvis essensiell hypotoni.

Det er dessuten funnet at NHE-inhibitorer viser en gunstig påvirkning av serumlipoproteiner. Det er generelt kjent at for oppståelse av aterosklerotiske karforandringer, spesielt koronar hjertesykdom, utgjør for høye blodfettverdier, såkalte
 5 hypolipoproteiner, en vesentlig risikofaktor. For profylakse og regresjon av aterosklerotiske forandringer tilkommer derved senkningen av forhøyede serumlipoproteiner en overordentlig betydning. De ifølge oppfinnelsen anvendte forbindelsene kan følgelig anvendes for profylakse og for regresjon av aterosklerotiske forandringer, ved at de kobler ut en kausal risikofaktor. Med denne beskyttelsen av
 10 karene mot syndromet med endotelisk dysfunksjon er forbindelsene med Formel I verdifulle legemidler for forebygging og for behandling av koronare karspasmer, aterogenese og aterosklerose, venstreventrikulære hypotrofier og dilaterte kardiomyopatiske og trombotiske sykdommer.

15 De nevnte forbindelsene finner derfor fordelaktig anvendelse for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av søvnapnoe og muskulært betingende åndedrettsforstyrrelser; for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av snorking, for fremstilling av et medikament for blodtrykkssenkning; for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av sykdommer som
 20 utløses ved ischæmi og reperfusjon av sentrale og perifere organer, som akutt nyresvikt, slaganfall, endogene sjokktilstander, tarmsykdommer osv.; for fremstilling av et medikament for behandling av diabetiske sen-skader og kroniske nyresykdommer, spesielt av alle nyrebetennelser (nefritider), som er forbundet med en forsterket protein-/albumin utskillelse; for fremstilling av et medikament for behandling av angrep ved
 25 ektoparasitter innenfor human- og veterinærmedisin; for fremstilling av medikament for behandling av de nevnte lidelsene i kombinasjon med blodtrykkssenkende stoffer, fortrinnsvis med angiotensinomdannende enzym (ACE)-hemmere, med diuretika og saluretika som furosemid, hydroklorotiazid, pseudoaldosteronantagonister og aldosteronantagonister; med adenosinreseptor modulatorer, spesielt med
 30 adenosinreseptor aktivatorer (A₂-agonister) og med angiotensinreseptorantagonister.

Fordelaktig er tilførselen av natrium-proton-vekslerhemmere med Formel I som ny legemiddelforsenkning av forhøyet blodfettspil, samt kombinasjonen av natrium-proton-vekslingshemmere med blodtrykkssenkende og/eller hypolipidemisk virkende
 35 legemidler.

Legemidler som inneholder en forbindelse I kan derved tilføres oralt, parenteralt, intravenøst, rektalt, transdermalt eller ved inhalasjon, hvorved den foretrukne tilførselen er avhengig av det aktuelle symptombildet for sykdommen. Forbindelsene I kan derved komme til anvendelse alene eller sammen med galeniske hjelpestoffer, og nærmere
5 bestemt så vel innenfor veterinær som også innenfor humanmedisinen.

Hvilke hjelpestoffer som er egnet for den ønskede legemiddelformuleringen er kjent for fagmannen på bakgrunn av hans fagkunnskap. Ved siden av oppløsningsmidler, geldannere, suppositoriegrunnlag, tablethjelpestoffer og andre virkestoffbærere kan det
10 eksempelvis anvendes antioksidanter, dispergeringsmidler, emulgatorer, anti-skummemidler, smakskorrigerende midler, konserveringsmidler, oppløsningsformidlere eller fargestoffer. For en oral anvendelsesform blandes de aktive forbindelsene med de for dette egnede tilsatsstoffene, som bærestoffer, stabilisatorer eller inerte fortynningsmidler, og bringes ved vanlige metoder til egnede administrasjonsformer,
15 som tabletter, drageer, stikkapsler, vandige, alkoholiske eller oljeformige oppløsninger. Som inerte bærere kan for eksempel anvendes gummiarabikum, magnesiumoksid, magnesiumkarbonat, kaliumfosfat, melkesukker, glukose eller stivelse, spesielt maisstivelse. Dermed kan prepareringen foregå så vel som tørt- som også som fuktig granulat. Som oljeformige bærestoffer eller som oppløsningsmidler kommer
20 eksempelvis vegetabiliske eller animalske oljer i betraktning, som solsikkeolje eller levertran.

For subkutan eller intravenøs tilførsel bringes de anvendte aktive forbindelsene, om ønsket med de for formålet vanlige stoffene som oppløsningsformidlere, emulgatorer
25 eller ytterligere hjelpestoffer, i oppløsning, suspensjon eller emulsjon. Som oppløsningsmidler kommer for eksempel på tale: vann, fysiologisk koksaltoppløsning eller alkoholer, for eksempel etanol, propanol, glyserol, dessuten også sukkeroppløsninger som glukose- eller mannitoppløsninger, eller også en blanding av de forskjellige nevnte oppløsningsmidlene.

30 Som farmasøytisk formulering for administreringen i form av aerosoler eller sprayer er egnet for eksempel oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner av virkestoffet med Formel I i et farmasøytisk godtagbart oppløsningsmiddel, som spesielt etanol eller vann, eller en blanding av slike oppløsningsmidler.

35 Formuleringen kan ved behov også inneholde andre farmasøytiske hjelpestoffer som tensider, emulgatorer og stabilisatorer samt en drivgass. Et slik preparat inneholder det

virksomme stoffet vanligvis i en konsentrasjon fra ca. 0,1 til 10, spesielt fra ca. 0,3 til 3 vekt%.

5 Doseringen av virkestoffet med Formel I som skal administreres og hyppigheten av administrasjonen avhenger av virkestyrken og virkningsvarigheten for de anvendte forbindelsene; dessuten også av type og grad av sykdommen som skal behandles samt kjønn, alder, vekt og individuell respons hos det behandlede pattedyr.

10 I gjennomsnitt utgjør den daglige dosen av en forbindelse med Formel I for en ca. 75 kg tung pasient minst 0,001 mg/kg, fortrinnsvis 0,01 mg/kg, til høyst 10 mg/kg, fortrinnsvis 1 mg/kg kroppsvekt. Ved akutte utbrudd av sykdommen, som umiddelbart etter opptreden av et hjerteinfarkt kan også høyere og fremfor alt hyppigere doseringer være nødvendige, for eksempel inntil 4 enkeltdoser per dag. Spesielt ved i.v. anvendelse, for eksempel ved en infarktpasient på intensivavdelingen kan inntil 200
15 mg/dag være nødvendig.

FORSØKSBEKRIVELSER OG EKSEMPLER:

Liste over anvendte forkortelser:

20	R_t	Retensjonstid
	TFA	Trifluoreddiksyre
	HPLC	Høytytelses væskechromatografi
	Ekv.	Ekvivalenter
25	LCMS	væskechromatografi massespektroskopi
	MS	massespektroskopi
	CI	kjemisk ionisasjon
	RT	romtemperatur
	THF	tetrahydrofuran
30	TOTU	O-[(etoksykarbonyl)-cyanometylenamino]-N,N,N',N'-tetrametyluroniumtetrafluorborat
	DMSO	dimetylsulfoksid
	Abs.	Absolutt
	Dek.	Dekomponering
35	DMF	dimetylformamid

Generelt:

De i det følgende angitte retensjonstidene (R_t) refererer til LCMS-målinger med følgende parametere:

5 *Metode A:*

Stasjonær fase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

Mobil fase: 95% H₂O (0,5% TFA) → 95% acetonitril; 4 min; 95% acetonitril; 1,5 min → 5% acetonitril; 1 min; 0,5 ml/min, 30°C.

10 *Metode B:*

Stasjonær fase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

Mobil fase: 0 min 90% H₂O (0,05% TFA) 2,5 min- 95% acetonitril; 95% acetonitril til 3,3 min; 10% acetonitril 3,4 min; 1 ml/min.

15 *Metode B1:*

Stasjonær fase: YMC, J'sphere ODS H80 4 μ 2 x 20 mm

Mobil fase: 0 min 90% H₂O (0,05% TFA) 1,9 min- 95% acetonitril; 95% acetonitril til 2,4 min; 10% acetonitril 2,45 min; 1 ml/min.

20 *Metode C:*

Stasjonær fase: Merk LiChroCart 55-2 Puroshper STAR RP 18e

Oppløsningsmiddel: Oppløsningsmiddel A: Acetonitril/vann 90:10 + 0,5% HCOOH
Oppløsningsmiddel B: Acetonitril/vann 10:90 + 0,5% HCOOH

Strøm: 0,75 ml/min

25

Tid (min)	Oppløsningsmiddel B (%)
0,00	95,0
0,50	95,0
1,75	5,0
4,25	5,0
4,50	95,0
5,00	95,0

Stopptid: 6,20 min

Temperatur 40°C

35 *Metode D:*

Stasjonær fase: Merk RP18 Purospher Star, 55 x 2 mm, 3 μ m kornstørrelse

Oppløsningsmiddel: Oppløsningsmiddel A: Acetonitril + 0,08% HCOOH

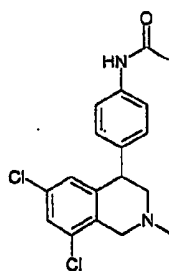
Oppløsningsmiddel B: Vann 0,1% HCOOH
 Strøm: 0,45 ml/min

	Tid (min)	Oppløsningsmiddel B (%)
	0	95
5	5	5
	7	5
	8	95
	9	5

Temperatur Romtemperatur.

10

Eksempel 1: N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid



Mellomprodukt 1: 2,4-Diklorbenzylmetylamin

15 fremstilles ved litteraturkjente fremgangsmåter (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Mellomprodukt 2: N-[4-(2-Bromacetyl)-fenyl]-acetamid

syntetiseres ved for fagmannen kjent fremgangsmåte ved bromering av N-(4-acetylfenyl)-acetamid.

20

Utgangsforbindelsen (0,256 mol) fremlegges i 30 0ml eddiksyre og tildryppes ved 60°C en oppløsning av 39,9 g brom (1,0 ekv.) i 60 ml eddiksyre. Etter 1,5 timer las det avkjøle til romtemperatur og reaksjonsblandingen helles på 1 liter isvann. Bunnfallet frasuges, vaskes med vann og tørkes, hvorved det isoleres 60 g av tittelforbindelsen
 25 (smp.: 192°C).

Mellomprodukt 3: N-{4-[2-(2,4-Diklorbenzylamino)-acetyl]-fenyl}-acetamid;

37,1 g (0,195 mol) av Mellomprodukt 1 fremlegges i 400 ml dioksan og blandes med en oppløsning av 60 g (0,234 mol) av Mellomprodukt 2 i 600 ml dioksan. Det tilsettes 134 ml trietylamin og omrøres i 4 timer ved romtemperatur. Etter henstand over natten

30

frafiltreres bunnfallet og filtratet inndampes i vakuum. Resten opptas i eddikester, vaskes med NaHCO₂ og H₂O, tørkes med MgSO₄ og inndampes. Den derved dannede oljeformige resten tritureres med eddikester/eterblanding, hvorved det dannes 36 g av Mellomprodukt 3 i form av et krystallinsk faststoff (smp. 115-117°C).

5

Mellomprodukt 4: N-[4-[2-(2,4-diklorbenzylamino)-1-hydroksyetyl]-fenyl]-acetamid;

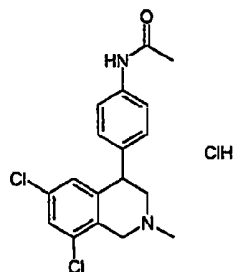
36 g (0,099 mol) av Mellomprodukt 3 oppløses i 500 ml metanol og blandes ved 0°C med 7,8 g (2 ekv.) natriumborhydrid. Det omrøres i ytterligere 30 min ved 0°C og en ytterligere time ved romtemperatur. For opparbeidelse inndampes reaksjonsblandingen og resten fordeles mellom 1N HCl og eddikester. Den vandige fasen fraskilles, innstilles på pH 9 og ekstraheres 2 ganger med eddikester. De forenede organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. Det derved oppnådde råproduktet kan omsettes videre uten ytterligere rensing.

15

N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;

20 g (0,054 mol) av Mellomprodukt 4 oppløses i 250 ml diklormetan og blandes ved 0°C dråpevis i 250 ml kons. H₂SO₄. Det omrøres 2 timer ved 0°C og 1 time ved romtemperatur. For opparbeidelse helles reaksjonsblandingen i isvann og bunnfallet frasuges. Bunnfallet opptas i 300 ml 1N NaOH og ekstraheres tre ganger med eddikester. Tørring av den organiske fasen og inndampning gir et råprodukt som tritureres med diisopropyleter hvorved det isoleres 11,7 g av eksempelforbindelsen som krystallinsk fast stoff (smp. 205-206°C).

25 *1a: N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamidhydroklorid*



En analytisk prøve (100 mg) av forbindelsen i overskriften i Eksempel 1 suspenderes i 10 ml 2N HCl og blandes med så mye THF at det oppstår en klar oppløsning. Det inndampes i vakuum, resten tritureres med eter og frasuges, hvorpå tittelforbindelsen

30

oppnås som krystallinsk fast stoff ($R_t=3,807$ min (Metode A); smp. 125°C under dekomponering).

Eksempel 2:

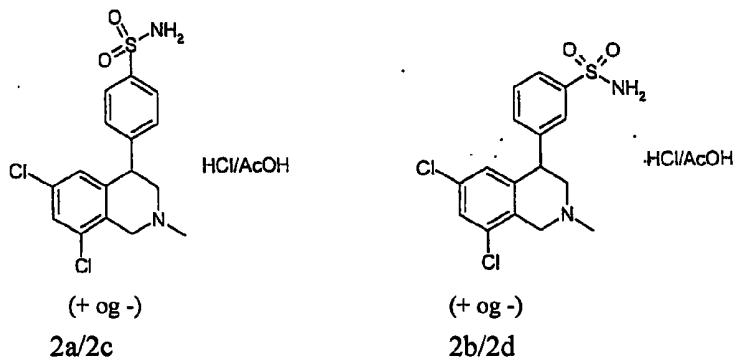
5 **2a: (+)-4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidhydroklorid;**

2b: (+)-3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidhydroklorid;

10

2c: (-)-4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidhydroklorid;

15 **2d: (-)-3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidhydroklorid;**



20

Mellomprodukt 1: 2,4-Diklorbenzylmetylamin

fremstilles med fremgangsmåter kjente fra litteraturen (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Mellomprodukt 2: 2-[(2,4-Diklorbenzyl)-metylamino]-1-fenyletanon;

25 Mellomprodukt 1 omsettes med 2-brom-1-fenyletanon i fremgangsmåten beskrevet under Eksempel 1, Mellomprodukt 3. Opparbeidelse på analog måte og rensing på kiselgel gir det ønskede alkyleringsproduktet i godt utbytte som gulaktig olje ($R_t=4,188$ min (Metode A); $\text{MS}(\text{Cl}^+)=308,2/310,2$).

30 *Mellomprodukt 3: 2-[(2,4-Diklorbenzyl)-metylamino]-1-fenyletanol;*

Mellomprodukt 2 reduseres med natriumborhydrid ved fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Mellomprodukt 4. Når reaksjonskontrollen viser fullstendig omsetning

inndampes det og resten opptas i eddikester. Det vaskes 2 ganger med H₂O, tørkes med MgSO₄ og befris for oppløsningsmiddel. Det i kvantitativt utbytte oppnådde råproduktet kan omsettes videre uten ytterligere rensing (R_f=4,149 min (Metode A); MS(Cl⁺)=310,2/312,2).

5

Mellomprodukt 4: 6,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
20 g (64,5 mmol) av Mellomprodukt 3 oppløses i 55 ml diklormetan og avkjøles til 0°C. Denne oppløsningen tildryppes til 55 ml av en på forhånd avkjølt kons. H₂SO₄ og omrøres deretter 2 timer ved romtemperatur. For opparbeidelse helles det på is og innstilles sterkt alkalisk med 6N NaOH. Det ekstraheres tre ganger med diklormetan. De forenede organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. Det oljeformige råproduktet renses på kiselgel, hvorved Mellomprodukt 4 oppnås i 53% utbytte (R_f=4,444 min (Metode A); MS(Cl⁺)=292,2/294,2).

15 **4a: (-)-6,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-trifluoracetat;**

4b: (+)-6,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-trifluoracetat;
Mellomprodukt 4 adskilles i de to enantiomere på en kiral fase ved hjelp av HPLC.

20

Kiral søyle: chiralpak OD 250 x 4,6 cm;
Oppløsningsmiddel: n-heptan/isopropanol 7:3 + 0,1% TFA;
Strømhastighet: 1 ml/min;
R_t((-)-enantiomer/4a) = 9,340 min;
R_t((+)-enantiomer/4b) = 20,327 min.

25

2a: (+)-4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidhydroklorid;

30

2b: (+)-3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidhydroklorid;

En suspensjon av 500 mg (1,7 mmol) av Mellomprodukt 4a i 10 ml diklormetan innføres ved 0°C i 1,2 ml klorsulfonsyre. Det omrøres 1 time ved 0°C og en ytterligere time ved romtemperatur. Det tilsettes ytterligere klorsulfonsyre og omrøres ytterligere i 1 time ved romtemperatur. For opparbeidelse heller man på is og innstiller med NaHCO₃ på en pH-verdi på 8. Det ekstraheres 3 ganger med eddikester, de forenede fasene tørkes med Na₂SO₄ og befris for oppløsningsmiddel. Det derved oppnådde råproduktet oppvarmes i 20 ml kons. NH₃-oppløsning i 3 timer til 90°C. Etter

fullstendig omsetning inndampes reaksjonsoppløsningen og resten fordeles mellom H₂O og eddikester. Den organiske fasen fraskilles og den vandige ekstraheres ytterligere en gang med eddikester. De forenede organiske fasene tørkes med Na₂SO₄ og oppløsningsmiddelet fjernes i vakuum. Etterfølgende kromatografi på kiselgel gir 335 mg av en blanding av Eksempel 2a og 2b i form av gult, amorft fast stoff. Ytterligere rensing på en preparativ HPLC gir 212 mg av den para-substituerte forbindelsen i overskriften 2a, samt 58 mg av meta-isomeren 2b.

Betingelser for preparativ HPLC.

10 Kiral søyle: Chiralpak AS 250 x 4,6 mm;
 Oppløsningsmiddel: n-heptan/etanol/metanol/acetonitril 20:1,5:0,5:0,5
 Strømningshastighet: 1 ml/min;
 R_t(hovedfraksjon)= 14,145 min (→2a);
 R_t(bifraksjon)= 11,623 min (→2b).

15 Begge fraksjoner ble oppløst i metanol/2N HCl-blandinger og frysetørket, hvorved tittelforbindelsene 2a og 2b oppnås i form av krystallinske faste stoffer.

(R_t(2a) = 3,630 min (Metode A); MS(2s), (ES⁺)=371,3/373,3 (M⁺+H)/412,3/414,3 (M⁺+CH₃CN);
 20 Rt(2b)=3,668 min (Metode A); MS(2b), (ES⁺)=371,3/373,3 (M⁺+H)/412,3/414,3 (M⁺+CH₃CN)).

25 **2c: (-)-4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidacetat;**

2d: (-)-3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamidacetat;

Syntesen av forbindelsen i overskriften ifølge den under 2a/2b beskrevne fremgangsmåten, hvorved det som utgangsforbindelse anvendes Mellomproduktet 4b. Rensing under fraskillelsen fra den forventede meta-isomeren foregår under følgende betingelser:

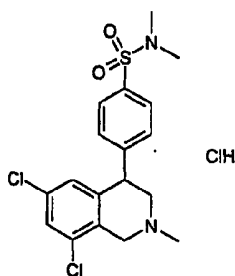
Kiral søyle: Chiralpak AS 250 x 4,6/12 mm;
 35 Oppløsningsmiddel: acetonitril
 Strømningshastighet: 1 ml/min;
 R_t(hovedfraksjon)= 4,394 min (→2c);

$R_t(\text{bifraksjon}) = 4,130 \text{ min } (\rightarrow 2d)$.

De rensede produktene opptas i hvert tilfelle i en 10% eddiksyreoppløsning og frysetørkes, hvorved de ønskede acetatene oppnås som lett gulaktige faste stoffer.

- 5 $R_t(2c) = 3,656 \text{ min (Metode A)}$; $MS(ES^+) = 371,1/373,1 (M^+ + H)/412,1/414,1 (M^+ + CH_3CN)$;
 $R_t(2d) = 1,562 \text{ min (Metode B)}$; $MS(ES^+) = 371,3/373,1 (M^+ + H)/412,1/414,1 (M^+ + CH_3CN)$.

10 **Eksempel 3: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamid, hydroklorid**



- Klorsulfonsyre (6,6 ml) fremlegges og tilføres porsjonsvis 6,8-diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (Mellomprodukt 4, Eksempel 2). Deretter ble det omrørt i
 15 1 time ved 40°C. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og blandet med en is-vann-blanding. Det derved utfelte bunnfallet ble frasuget og opptatt i eddikester som etter vasking med mettet koksaltoppløsning ble tørket over magnesiumsulfat. Den etterfølgende inndampningen ga 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylchlorid som fast råprodukt, hvorav en del (150
 20 mg) porsjonsvis ble innført direkte til 10°C avkjølt dimetylaminoppløsning (5 ml, ca. 40% i vann). Den dannede suspensjonen ble deretter omrørt ved denne temperaturen i 1,5 timer. Deretter ble det blandet med isvann, ekstrahert 3 ganger med eddikester, de forenede eddikesterfasene ble vasket med mettet koksaltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Resten ble opptatt i vann, blandet med 2N HCl og frysetørket. Det
 25 derved oppnådde råproduktet ble så rensed ved hjelp av preparativ HPLC.

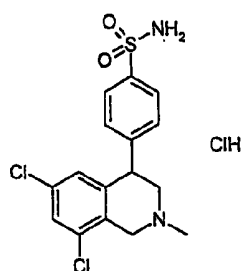
Betingelser:

- Stasjonær fase: Merck Purospher RP18 (10 μM) 250 x 25 mm
 Mobil fase: 90% H₂O (0,05% TFA) \rightarrow 90% acetonitril; 40 min;
 30 Strømning: 25 ml/min.

Fraksjonene inneholdende produktet ble forenet, acetonitril ble fjernet i rotasjonsfordamper, den vandige fasen ble vasket med mettet kaliumkarbonat oppløsning og deretter ekstrahert tre ganger med eddikester. De forenede eddikesterfasene ble vasket med mettet koksaltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og inndampet. Resten ble omsatt i vann, blandet med 2N HCl og frysetørket. Det ble oppnådd 80 mg av et lyst fast stoff. Dette bestod til ~80% av den ønskede forbindelsen, ved siden av ~20% av regioisomerene ($R_f=4,000$ min (Metode A); MS/ Cl^+) = 399,1).

Eksempel 4:

10 **4a: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)benzensulfonamid, hydroklorid**



Mellomprodukt 1: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylchlorid

15 Ved 0° innføres 1 mmol 6,8-diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (Mellomprodukt 4, Eksempel 2) i 1 ml klorsulfonsyre og omrøres i 3 timer ved romtemperatur. For opparbeidelse helles reaksjonsblandingen på is, innstilles med 1N NaOH på en pH på 7 til 8 og ekstraheres to ganger med eddikester. De forenede eddikesterfasene tørkes med Na_2SO_4 og inndampes. Det derved oppnådde råproduktet
20 omsettes videre uten ytterligere rensing.

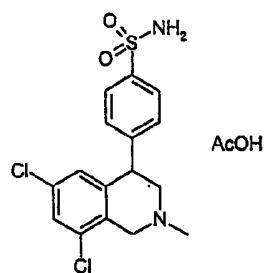
Mellomprodukt 2: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid

319 mg av Mellomprodukt 1 suspenderes i 6 ml 25% ammoniakke og oppvarmes til
25 90°C. Etter 3 timer fortynnes med H_2O og ekstraheres med eddikester. Den organiske fasen fraskilles og tørkes med Na_2SO_4 , hvorved det oppnås 165 mg av forbindelsen i overskriften.

4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid, hydroklorid

145 mg av Mellomprodukt 2 suspenderes i 15 ml dietyleter og blandes med 1 ml eterformig HCl. Etter at det er omrørt i 30 minutter ved romtemperatur frasuges bunnfallet og tørkes, hvorved det oppnås 136 mg av hydrokloridet i form av et gulaktig fast stoff.

4b: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid, acetat

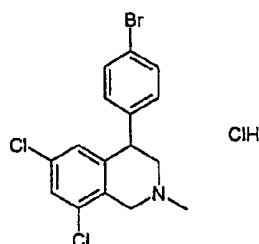


10

255 mg av Mellomprodukt 2, Eksempel 8 blandes med 5 ml iseddik og tilsettes 50 ml H₂O. Etter filtrering av tungt oppløselige betanddeler frysetørkes det, hvorved det oppnås 250 mg av forbindelsen i overskriften.

15

Eksempel 5: 4-(4-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, hydroklorid



20

Mellomprodukt 1: 1-(4-Bromfenyl)-2-[(2,4-diklorbenzyl)-metylamino]-etanon; (2,4-Diklorbenzyl)-metylamin (se Eksempel 1, Mellomprodukt 1) og 2-brom-1-(4-bromfenyl)-etanon bringes til reaksjon analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Mellomprodukt 3. Etter analog opparbeidelse og kromatografi på kiselgel kan alkyleringsproduktet isoleres i 69% utbytte.

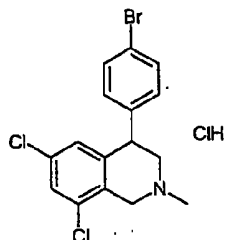
25

Mellomprodukt 2: 1-(4-Bromfenyl)-2-[(2,4-diklorbenzyl)-metylamino]-etanol;
 Mellomprodukt 1 reduseres med 2 ekvivalenter NaBH₄, analogt fremgangsmåten
 beskrevet i Mellomprodukt 4, Eksempel 1, til den tilsvarende alkoholen som kan
 isoleres i et utbytte på 86%.

5

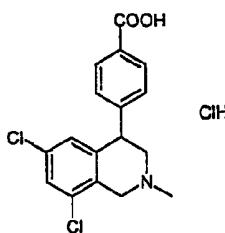
Mellomprodukt 3: 4-(4-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 5,45 g (14,0 mmol) 1-(4-Bromfenyl)-2-[(2,4-diklorbenzyl)metylamino]-etanol
 fremlegges i 15 ml diklormetan og blandes ved 0°C med 15 ml kons. H₂SO₄. Etter 2
 timer omrøring ved romtemperatur helles reaksjonsblandingen på is og innstilles
 10 alkalisk med 6N NaOH. Det ekstraheres 3 ganger med diklormetan. De forenede
 organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. For ytterligere rensing
 kromatograferes på kiselgel, hvorved det oppnås 2,6 g av forbindelsen i overskriften
 som gulaktig olje.

15 **4-(4-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin, hydroklorid**



300 mg 4-(4-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin omrøres ved
 20 romtemperatur i 2N HCl. Det dannede bunnfallet frasuges og tørkes.

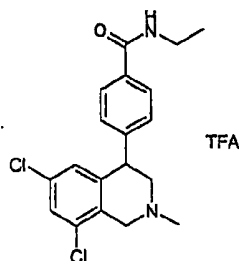
Eksempel 6: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyre



4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyre;
 25 5,57 g (15 mmol) av 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin
 (Eksempel 5, Mellomprodukt 3) oppløses i 150 ml abs. DMF/benzen (1:1). Etter

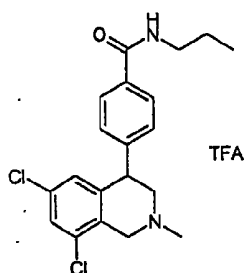
avgassig av oppløsningen tilsettes under argon 1,18 g (4,5 mmol) trifenylfosfin og 1,17 g (9 mmol) $\text{Ca}(\text{HCO}_2)_2$. Etter fornyet spyling med argon tilsettes 867 mg (0,75 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ og karbonmonoksid ledes inn i oppløsningen. Det omrøres ved 120°C . Etter 6 timer ved 120°C og henstand over natten under argon, tilsettes igjen 867 mg (0,75 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ og det omrøres i ytterligere 8 timer ved 120°C og karbonmonoksid ledes inn i oppløsningen. Etter fornyet henstand over natten ble det tilsatt 135 mg PdCl_2 og dette fikk reagere under samme betingelser. For opparbeidelse fjernes oppløsningsmiddelet i vakuum og resten opptas i eddikester. Det ekstraheres 3 ganger med 2N NaOH. De forenede vandige fasene innstilles med 6N HCl med en pH-verdi på 6 og ekstraheres tre ganger med eddikester. De organiske fasene tørkes med MgSO_4 og befris for oppløsningsmiddel. Resten renses på kiselgel med diklormetan/metanol-blanding, hvori det oppnås 420 mg av forbindelsen i overskriften ($R_t=4,025$ min (Metode A); $\text{MS}(\text{Cl}^+)=336,1/338,1$).

15 **Eksempel 7: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid, trifluoracetat;**



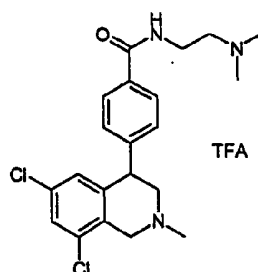
148 mg (0,43 mmol) 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyre (se Eksempel 6) oppløses i 5 ml DMF og blandes med 1,0 ekvivalent trietylamin. Ved 0°C tilsettes en oppløsning av 141 mg (0,43 mmol) TOTU i 3 ml DMF. Det omrøres 30 minutter ved 0°C , samt 30 minutter ved romtemperatur. Denne oppløsningen tilsettes så ved 0°C til en oppløsning av 0,28 ml 2M etylaminoppløsning og 0,06 ml (0,043 mmol) trietylamin i 5 ml DMF, og reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved romtemperatur. For opparbeidelse avdestilleres oppløsningsmiddelet i vakuum, resten opptas i eddikester og vaskes 2 ganger med 1N KOH, samt en gang med H_2O . Den organiske fasen tørkes med Na_2SO_4 og inndampes. For ytterligere rensing kromatograferes på kiselgel (diklormetan/metanol 95:5). En ytterligere rensing på en preparativ HPLC (acetonitril/ H_2O /trifluoreddiksyre) gir det ønskede karboksylsyreamidet som trifluoracetat. ($R_t=4,169$ min (Metode A); $\text{MS}(\text{Cl}^+)=363,3/365,3$).

Eksempel 8: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid, trifluoracetat;



Med utgangspunkt fra n-propylamin og 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-
 5 tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyre (se Eksempel 6) kan forbindelsen i overskriften
 fremstilles ved den i Eksempel 7 beskrevne fremgangsmåten. ($R_t=1,881$ min (Metode
 B); $MS(Cl^+)=377,3/379,3$).

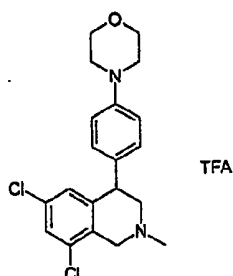
**Eksempel 9: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-
 10 dimetylaminoetyl)-benzamid, trifluoracetat;**



Ble fremstilt analogt til Eksempel 7 med utgangspunkt fra Eksempel 6 og N1,N1-
 dimetyletan-1,2-diamin ved en TOTU formidlet koblingsreaksjon ($R_t=1,449$ min
 (Metode B); $MS(Cl^+)=406,3/408,3$).

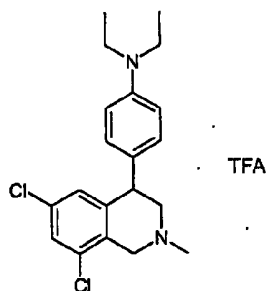
15

**Eksempel 10: 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-
 tetrahydroisokinolin, trifluoracetat**



456 mg (1,4 mmol) Cs₂CO₃, 6,76 mg (0,03 mmol) palladiumacetat samt 28 mg (0,045 mmol) 2,2-bis-(difenyfosfino)-1,1-binaftyl fremlegges i 5 ml abs. toluen. Under argon tilsettes en oppløsning av 0,104 ml (1,2 mmol) morfolin i 2,5 ml abs. DMF, samt en oppløsning av 371 mg (1,0 mmol) 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin i 2,5 ml abs. toluen og det omrøres totalt i 9 timer ved 100°C. For opparbeidelsen befris det fra oppløsningsmiddel, resten opptas i diklormetan og frafiltreres fra uopløselige bestanddeler. Etter inndampning av filtratet kromatograferes resten på kiselgel (CH₂Cl₂/metanol 95:5), hvorved det oppnås 350 mg av det ønskede morfolinderivatet. Etter en ytterligere rensing på en preparativ HPLC kunne 160 mg av det tilsvarende trifluoracetatet isoleres i form av et fargeløst fast stoff.

Eksempel 11: [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-dietylamin, trifluoracetat

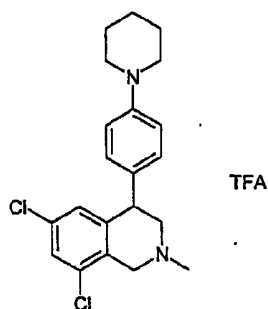


15

Med utgangspunkt fra dietylamin og 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (Eksempel 5, Mellomprodukt 3) går det frem analogt den i Eksempel 10 omtalte fremgangsmåten. Reaksjonsvarighet: 2 dager ved 100°C; tredobbel mengde av Pd-katalysator og fosfinligand. Etter preparativ HPLC kan det ønskede trifluoracetatet isoleres som fargeløst fast stoff.

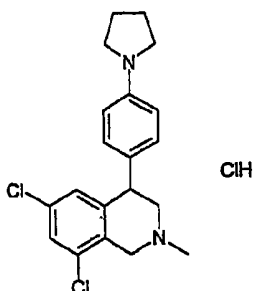
20

Eksempel 12: 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-piperidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, trifluoracetat;



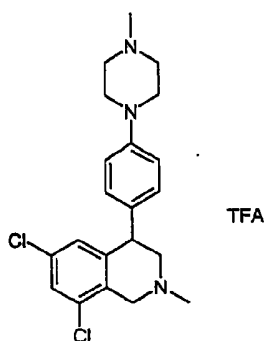
Analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 19 kan det ønskede piperidinderivatet oppnås med utgangspunkt fra piperidin og 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (Eksempel 5, Mellomprodukt 3).

5 **Eksempel 13: 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, hydroklorid**



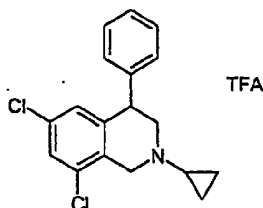
Reaksjonsgjennomføringen finner sted analogt den i Eksempel 10 beskrevne fremgangsmåten, med utgangspunkt fra pyrrolidin og 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (Eksempel 5, Mellomprodukt 3). Etter kromatografisk rensing opptas det oppnådde produktet i en DMSO/acetonitrilblanding hvorved det utfelte et bunnfall. Dette frafiltreres, løses i 2N HCl og frysetørkes, hvori forbindelsen i overskriften oppnås som fargeløst fast stoff.

15 **Eksempel 14: 6,8-Diklor-2-metyl-4-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, trifluoracetat**



20 Omsetning av N-metylpiperazin og 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (Eksempel 5, Mellomprodukt 3) ved fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 10 ga forbindelsen i overskriften i form av et fargeløst fast stoff.

Eksempel 15: 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, trifluoracetat



Mellomprodukt 1: Cyklopropyl-(2,4-diklorbenzyl)-amin

5 5,25 g (30 mmol) 2,4-diklorbenzaldehyd fremlegges i 140 ml metanol og tilsettes ved romtemperatur en oppløsning av 1,71 g (30 mmol) cyklopropylamin. Det omrøres 40 minutter ved romtemperatur og blandes deretter porsjonsvis med 1,42 g (37,5 mmol) NaBH₄. Etter henstand over natten befris fra det oppløsningsmiddel og resten opptas i 2N HCl. Det ekstraheres to ganger med eddikester. Den vandige fasen innstilles
10 alkalisk med NaOH og ekstraheres igjen to ganger med eddikester. De organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. Det derved oppnådde råproduktet i form av en lys gulaktig olje kan omsettes videre uten ytterligere rensing.

Mellomprodukt 2: 2-[Cyklopropyl-(2,4-diklorbenzyl)-amino]-1-fenyletanon

15 Mellomprodukt 1 bringes i nærvær av trietylamin i dioksan til en reaksjon med alfa-bromacetofenon ved fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Mellomprodukt 3. For opparbeidelse avdestilleres oppløsningsmiddel og resten opptas i eddikester. Det vaskes to ganger med H₂O og to ganger med 2N HCl, tørkes med MgSO₄ og inndampes. Det derved oppnådde råproduktet kan omsettes videre uten ytterligere rensing.

20

Mellomprodukt 3: 2-[Cyklopropyl-(2,4-diklorbenzyl)-amino]-1-fenyletanol

Mellomprodukt 2 reduseres analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Mellomprodukt 4 med NaBH₄. For opparbeidelse inndampes det, og resten fordeles mellom 1N HCl og eddikester. Den vandige fasen fraskilles og ekstraheres ytterligere
25 en gang med eddikester. De forende organiske fasene tørkes med MgSO₄ og oppløsningsmiddelet fjernes i vakuum.

6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, trifluoracetat

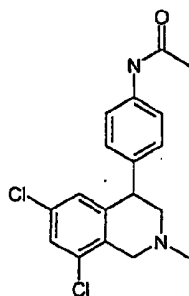
Mellomprodukt 3 (1,9 g) oppløses uten ytterligere rensing i 10 ml diklormetan og
30 ringsluttet ved den i Eksempel 1 omtalte fremgangsmåten med kons. H₂SO₄. For opparbeidelse helles reaksjonsblandingen på is. Den organiske fasen fraskilles og den

vandige ekstraheres nok en gang med diklormetan. De forenede organiske fasene tørkes med $MgSO_4$ og befris for oppløsningsmiddel. Kromatografi på kiselgel (n-heptan/eddikester 5:1 \rightarrow 3:1) ga 200 mg av en gulaktig olje som underkastes en ytterligere rensing på en prep. HPLC. Herved oppnås 184 mg av forbindelsen i
5 overskriften samt trifluoracetat.

Eksempel 16:

**16a: (-)-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
10 acetamid**

**16b: (+)-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
acetamid**



15

(+ og -)

500 mg av forbindelsen i overskriften av Eksempel 1 adskilles på en kiral fase, hvorved det oppnås ca. 250 mg av de to enantiomere acetamidene 16a og 16b.

20 Kiral søyle: Chiralpak OD 250 x 4,6 mm

Oppløsningsmiddel: Acetonitril;

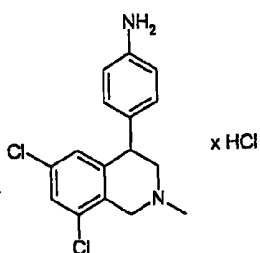
Strømningshastighet: 1 ml/min;

$R_t((-)$ -enantiomer/16a) = 5,856 min;

$R_t(++)$ -enantiomer/16b) = 8,613 min;

25

Eksempel 17: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin, hydroklorid

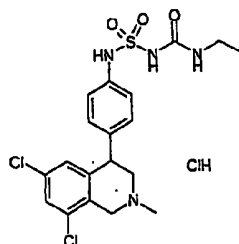


Mellomprodukt 1: 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;

3,0 g (8,6 mmol) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 1) oppløses i 100 ml 20% natriumetanolatoppløsning og oppvarmes i 4 timer til tilbakeløp. Det tilsettes ytterligere 2,0 g (29,4 mmol) fast natriumetanolat og oppvarmes i ytterligere 3 timer ved tilbakeløp. For opparbeidelse fjernes oppløsningsmiddelet i vakuum, resten opptas i 200 ml H₂O og ekstraheres to ganger med diklormetan. De forenede organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. For ytterligere rensing foregår en kromatografi på kiselgel (eddikester/heptan 1:1), hvorved anilinet oppnås i kvantitativt utbytte som gulaktig olje.

4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin, hydroklorid; 200 mg(0,65 mmol) 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylaminoppløses i 30 ml etanolisk HCl. Den klare oppløsningen inndampes i vakuum. Resten tritueres i eter, frasuges og tørkes, hvorved det kan isoleres 208 mg av det ønskede hydrokloridet.

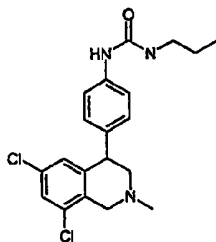
Eksempel 18: N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea, hydroklorid



1,0 mmol 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid (Eksempel 4, Mellomprodukt 2) blandes i 15 ml tørr aceton med 350 mg (2,5 ekv.) K_2CO_3 og omrøres i 1,5 timer ved romtemperatur. Ved romtemperatur tildryppes en oppløsning av 2,8 ekv. etylisocyanat i aceton og oppløsningen oppvarmes til tilbaketilbake.

- 5 For opparbeidelse inndampes i vakuum, resten opptas i H_2O og ekstraheres to ganger med eddikester. Den vandige fasen surgjøres med 6N HCl og det dannede bunnfallet frasuges. Vasking med eddikester og tørking i vakuum gir forbindelsen i overskriften i godt utbytte.

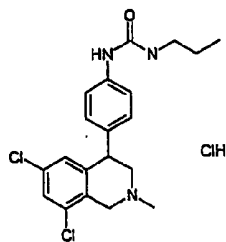
10 **Eksempel 19: 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-propylurea**



- Til en oppløsning av 500 mg (1,63 mmol) 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (se Eksempel 17) i 15 ml toluen tildryppes under omrøring en oppløsning av 0,17 g (2,0 mmol) n-propylisocyanat i toluen. Etter 1 time ved 40°C tilsettes ytterligere 0,17 g n-propylisocyanat og det omrøres i 1 time ved 80°C. For opparbeidelse befris det for oppløsningsmiddel og resten tritureres med H_2O og eter. Tørking gir 503 mg av det ønskede n-propylurea.

20

Eksempel 19a: 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-propylurea, hydroklorid

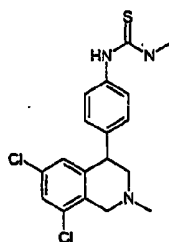


- 25 450 mg 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-propylurea oppløses i en blanding av 2N HCl og THF. Den klare oppløsningen inndampes i

vakuum og resten tritureres med eter og frasuges. Tørking gir 473 mg av det ønskede hydrokloridet.

Eksempel 20: 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea

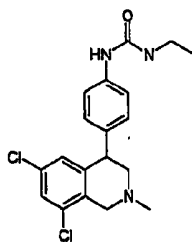
5



Med utgangspunkt fra 500 mg (1,63 mmol) 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (se Eksempel 17) og 220 mg (3,0 mmol) metylisotiocyanat går det frem analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 19, hvorved det kunne isoleres 245 mg av den ønskede tiourea.

10

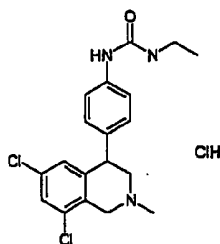
Eksempel 21: 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea



15

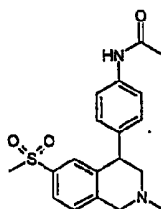
Fremstillingen foregår analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 19, med utgangspunkt fra 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (500 mg, 1,63 mmol) og etylisocyanat (284 mg/4 mmol).

21a: 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea, hydroklorid



- 5 Overføringer til det tilsvarende hydrokloridet foregår analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 19a.

Eksempel 22: N-[4-(6-Metansulfonyl-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid



10

Mellomprodukt 1: (4-Metansulfonylbenzyl)-metylamin

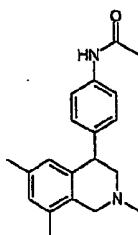
syntetiseres med utgangspunkt fra 1-bromometyl-4-metansulfonylbenzen og metylamin på for fagmannen kjent måte.

15

Fremstillingen av forbindelsen i overskriften skjer analogt syntesefremgangsmåten angitt i Eksempel 1 med utgangspunkt fra (4-metansulfonylbenzyl)-metylamin (Mellomprodukt 1) og N-[4-(2-bromacetyl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 1, Mellomprodukt 2).

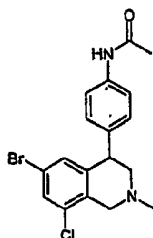
20

Eksempel 23: N-[4-(2,6,8-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid



- 5 Med utgangspunkt fra (2,4-dimetylbenzyl)-metylamin, som på for fagmannen kjent måte kan fremstilles fra 1-brommetyl-2,4-dimetylbenzen og metylamin, og N-[4-(2-bromacetyl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 1, Mellomprodukt 2) følges syntesefremgangsmåten angitt i Eksempel 1.

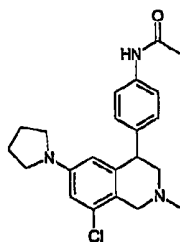
10 **Eksempel 24: N-[4-(6-brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid**



- 15 Med utgangspunkt fra (4-brom-2-klorbenzyl)-metylamin, som på for fagmannen kjent måte kan fremstilles fra 4-brom-1-brommetyl-2-klorbenzen og metylamin, og N-[4-(2-bromacetyl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 1, Mellomprodukt 2) følges den i Eksempel 1 angitte syntese fremgangsmåten.

Eksempel 25: N-[4-(8-klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid

20

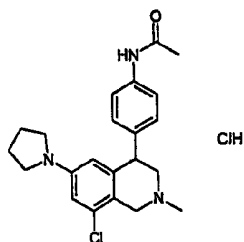


1,02 g (3,12 mmol) Cs₂CO₃, 8,8 mg (0,04 mmol) palladiumacetat samt 36,1 mg (0,06 mmol) 2,2-bis-difenyfosfin-1,1-binaftyl fremlegges under argon i 6,5 ml abs. toluen. Ved romtemperatur tilsettes en oppløsning av 512 mg (1,3 mmol) N-[4-(6-brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 24) i 4 ml abs.

- 5 DMF, samt en oppløsning av 111 mg (1,56 mmol) pyrrolidin i 4 ml DMF og det oppvarmes 7 timer til 100°C. For opparbeidelse fjernes oppløsningsmiddelet i vakuum og resten opptas i diklormetan. Det frafiltreres fra uoppløselig bestanddeler og filtratet inndampes. Resten kromatograferes på kiselgel med en diklormetan/metanol blanding, hvorved det kan isoleres 360 mg av eksempelforbindelsen.

10

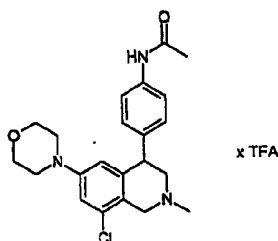
25a: N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid, hydroklorid



- 15 320 mg N-[4-(8-klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid oppløses i 20 ml etanolisk HCl, omrøres 30 min ved romtemperatur og inndampes. Resten opptas i H₂O og frysetørkes.

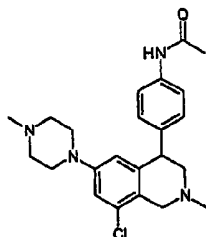
Eksempel 26: N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-morfolin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid, trifluoracetat

20



- Fremstillingen foregår analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 25 med
25 utgangspunkt fra N-[4-(6-brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 24) og morfolin. Etter den kromatografiske adskillelsen på kiselgel foregår en ytterligere rensing på en preparativ HPLC.

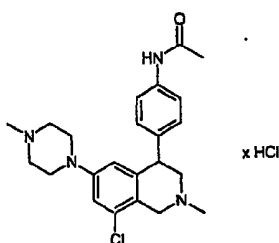
Eksempel 27: N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid



5

Fremstillingen foregår analogt den i Eksempel 25 beskrevne fremgangsmåten med utgangspunkt fra N-[4-(6-brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 24) og N-metyl-piperazin.

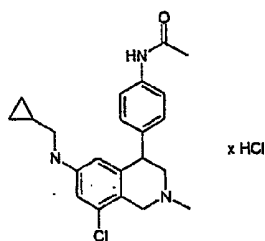
10 **27a: N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid, hydroklorid**



15 220 mg N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid oppløses i litt metanol, fortynnes med 2N HCl og frysetørkes, hvorved det ble oppnådd 226 mg av det ønskede hydrokloridet.

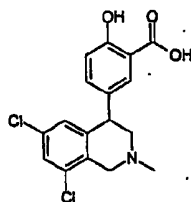
Eksempel 28: N-{4-[8-Klor-6-(cyklopropylmetyl-amino)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid, hydroklorid

20



Fremstillingen foregår analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 25 med utgangspunkt fra N-[4-(6-brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid (Eksempel 24) og C-cyklopropylmetylamin. Etter den kromatografiske adskillelsen fra kiselgel følger en ytterligere rensing på en preparativ HPLC. Den rensende forbindelsen ble oppløst i 1N HCl, fortynnet med H₂O og frysetørket.

Eksempel 29: 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre



10

Mellomprodukt 1: 5-Acetyl-2-hydroksy-benzoesyreetyler

fremstilles på for fagmannen kjent måte fra 5-acetyl-2-hydroksybenzoesyre ved syrekatalysert forestring.

15

Mellomprodukt 2: 5-(2-bromacetyl)-2-hydroksy-benzoesyreetyler

fremstilles ved kjente fremgangsmåter fra 5-acetyl-2-hydroksy-benzoesyreetyler analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, Mellomprodukt 2.

20

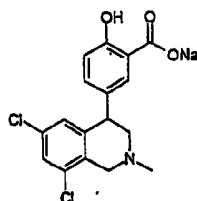
Mellomprodukt 3: 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksy-benzoesyreetyler

med utgangspunkt fra 5-(2-bromacetyl)-2-hydroksy-benzoesyreetyler og 2,4-diklorbenzylmetylamin (se Eksempel 1, Mellomprodukt 1) syntetiseres forbindelsen i overskriften ved den i Eksempel 1 beskrevne syntesefremgangsmåten.

25

5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre; 6,8 g (18 mmol) 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyreetyler forsåpes ved for fagmannen kjent fremgangsmåte i en etanol/2N KOH-blanding, hvorved det oppnås 5,4 g av den frie syren.

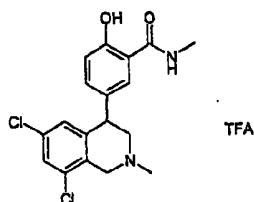
29a: 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre, natriumsalt



5

352 mg (1 mmol) av den frie syren 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre oppløses i 10 ml 0,1M NaOH, fortynnes med H₂O og frysetørres, hvorved det oppnås 375 mg av forbindelsen i overskriften.

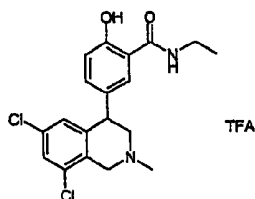
10 Eksempel 30: 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksy-N-metylbenzamid, trifluoracetat



Med utgangspunkt fra 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre kan forbindelsen i overskriften fremstilles i en TOTU-formidlet reaksjon med metylamin analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 71

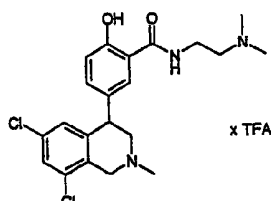
Eksempel 31: 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etyl-2-hydroksybenzamid, trifluoracetat

20



Med utgangspunkt fra 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre kan forbindelsen i overskriften fremstilles i en TOTU-formidlet reaksjon med etylamin analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 7.

Eksempel 32: 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-2-hydroksybenzamid, trifluoracetat

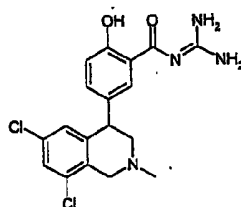


5

Med utgangspunkt fra 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoesyre kan forbindelsen i overskriften fremstilles i en TOTU-formidlet reaksjon med et N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin analogt fremgangsmåte beskrevet i Eksempel 7.

10

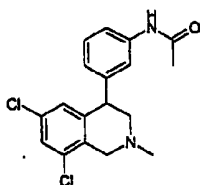
Eksempel 33: N-[5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksybenzoyl]-guanidin



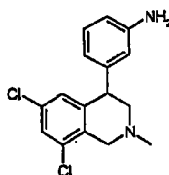
15 Til en oppløsning av 2,39 g (25 mmol) guanidinhydroklorid i 15 ml abs. DMF tilsettes 2,52 g kalium-tert-butylat og det omrøres i 45 minutter ved romtemperatur. Det tilsettes en oppløsning av 950 mg (2,5 mmol) 5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hydroksy-benzoesyreetyler (Eksempel 29, Mellomprodukt 3) i 10 ml abs. DMF og omrøres i 4 timer ved romtemperatur. Når
20 ingen omsetningsøkning lenger kan fastslås frafiltreres det fra bunnfall og oppløsningsmiddelet fjernes i vakuum. Resten opptas i 2N HCl og ekstraheres to ganger med diklormetan. Den vandige fasen innstilles med KOH på en pH på ca. 10, hvorved det ønskede acylguanidinet utfelles som fargeløst bunnfall. Frasuging og tørking gir 793 mg av forbindelsen i overskriften.

25

Eksempel 34: N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;

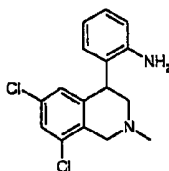


- 5 N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
Fremstillingen av det ønskede meta-acetanilidet foregår analogt syntese-
fremgangsmåten beskrevet for Eksempel 1 med utgangspunkt fra N-(3-acetylfenyl)-
acetamid og 2,4-diklorbenzylmetylammin (Eksempel 1, Mellomprodukt 1) i fire analoge
trinn.
- 10 **Eksempel 35: 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin**



- Acetylavspaltningen fra N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-
15 fenyl]-acetamid (Eksempel 34) lykkes ifølge fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 17,
Mellomprodukt 1 i nærvær av natriumetanolat.

Eksempel 36: 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin



- 20 *Mellomprodukt 1: N-[2-(2-Bromacetyl)-fenyl]-acetamid*
31 g (0,175 mol) N-(2-acetylfenyl)-acetamid (fremstilt ved acylering av 2-
aminoacetofenon med acetylchlorid ifølge Fuerstner, Alois; Jumbam, Denis N.;
Tetrahedron; 48; 29; 5991-6010 (1992)) oppløses i 200 ml iseddik. Det tilsettes 127 ml
25 33% HBr i iseddik og ved romtemperatur las langsomt 8,75 ml (0,175 mol) brom renne
til. Blandingen omrøres over natten ved romtemperatur. Blandingen røres inn i 1,5 l

isvann, det utfelte produktet frasuges, ettervaskes godt med isvann og tørkes i vakuum. Råproduktet inneholder ifølge HPLC og NMR eduktet og dobbelt bromert produkt, men er imidlertid rent nok for ytterligere omsetning (ca. 85%).

5 Utbytte: 43 g.

Mellomprodukt 2: N-(2-{2-[(2,4-Diklorbenzyl)-metylamino]-acetyl}-fenyl)-acetamid;

12,4 g (65,24 mmol) 2,4-Diklor-N-metylbenzylamin (Eksempel 1, Mellomprodukt 1) oppløses i 200 ml dioksan, dertil tilsettes 19,96 g av råproduktet fra den ovenstående bromeringen, likeledes i 200 ml dioksan og 45 ml trietylamin. Blandingen omrøres over natten ved romtemperatur og filtreres så. Filtratet inndampes, resten opptas i eddikester og vaskes med mettet natriumhydrogenkarbonat- og koksaltoppløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Råproduktet (20,4 g) er ifølge NMR rent nok for ytterligere omsetning.

Mellomprodukt 3: N-(2-{2-[(2,4-Diklorbenzyl)-metylamino]-1-hydroksyetyl}-fenyl)-acetamid;

20 g av råproduktet fra det foregående trinnet (ca. 50 mmol) oppløses i 200 ml metanol og avkjøles i isbad til <5°C. Dertil tilsetter man under god omrøring porsjonsvis 4,3 g (109 mmol) natriumborhydrid, slik at den indre temperaturen ikke overskrider 10°C. Deretter etteromrøres ytterligere 30 minutter i isbad og 1 time ved rt. Etter henstand over natten inndampes blandingen, resten opptas i eddikester, vaskes 3 ganger med vann og en gang med koksaltoppløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Råproduktet (19,4 g) omsettes videre uten ytterligere rensing.

Mellomprodukt 4: 1-(2-Aminofenyl)-2-[(2,4-diklorbenzyl)-metylamino]-etanol

10 g av råproduktet fra det foregående trinnet oppløses i 300 ml metanol. Det tilsettes 200 ml kons. saltsyre og omrøres i 10 timer ved 50°C. Det får avkjøle, blandingen helles i vann og pH innstilles med 20% NaOH på 10-12. Produktet ekstraheres med eddikester, de forenede ekstraktene vaskes med koksaltoppløsning, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Råproduktet (9,9 g) inneholder noe koksalt, hvilket imidlertid ikke virker forstyrrende for ytterligere omsetning.

35 **2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin**

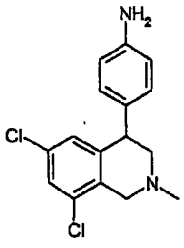
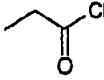
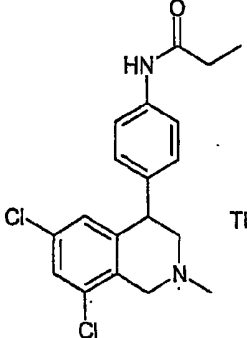
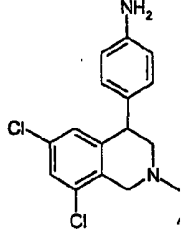
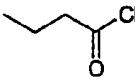
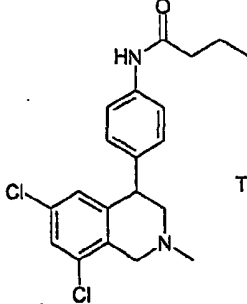
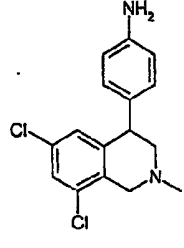
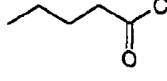
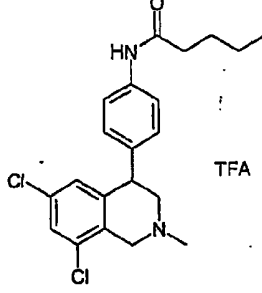
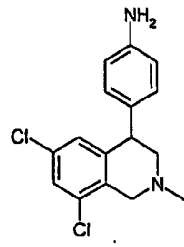
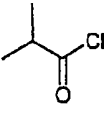
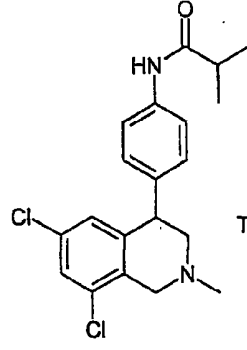
9,9 g av råproduktet fra det foregående trinnet oppløses i 350 ml kloroform. Under avkjøling i isbad lar man det tildryppe 123 ml kons. svovelsyre. Det omrøres i 2 timer i

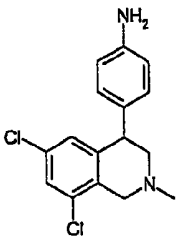
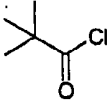
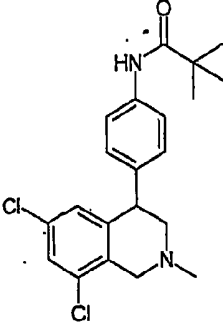
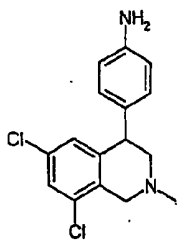
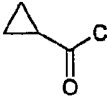
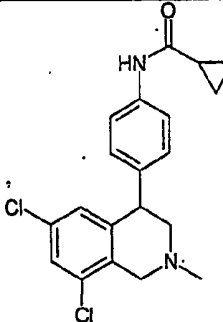
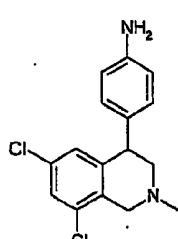
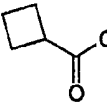
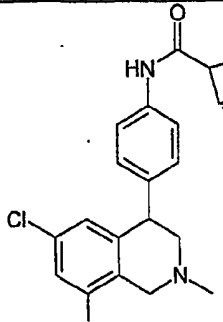
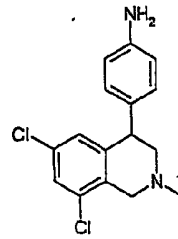
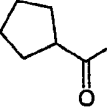
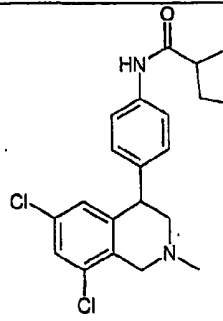
isbad, deretter får det langsomt komme til RT og oppvarmes endelig over natten til 50°C. Den avkjølte blandingen helles på is og innstilles alkalisk med natronlut (pH > 10). Den organiske fasen fraskilles, den vandige fasen etterekstraheres to ganger med metylenklorid, de forenede organiske fasene vaskes med vann og NaCl, tørkes over
5 natriumsulfat og inndampes.

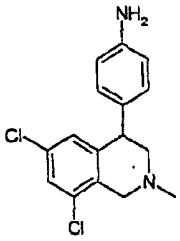
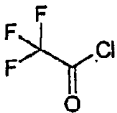
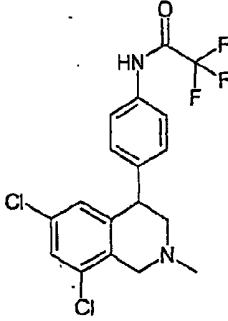
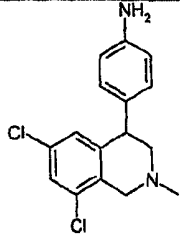
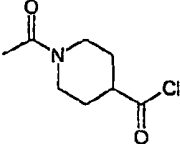
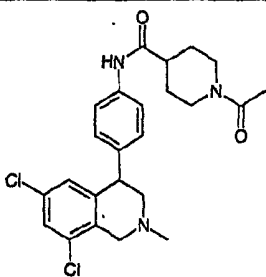
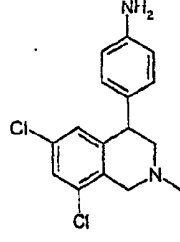
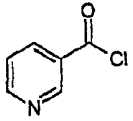
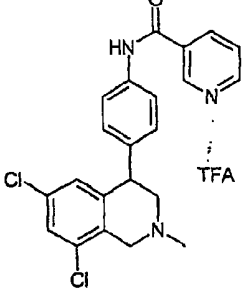
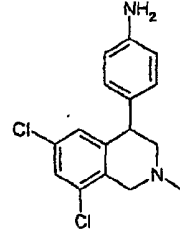

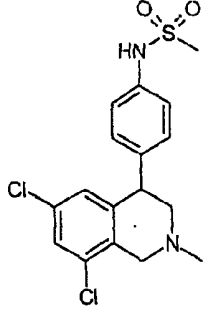
Generell fremgangsmåte for fremstilling av Eksempelforbindelsene 37 til 77:

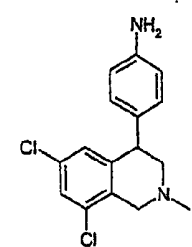
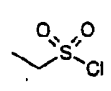
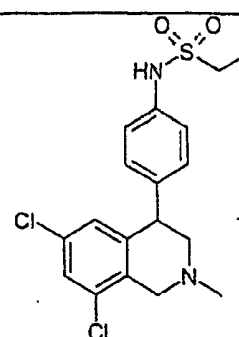
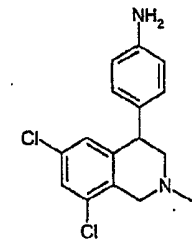
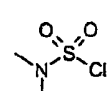
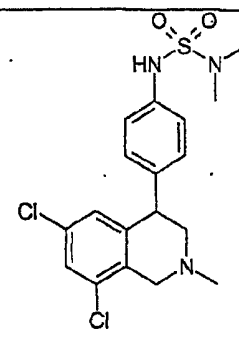
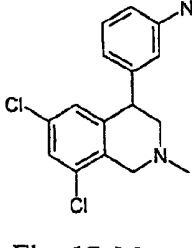
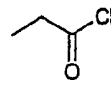
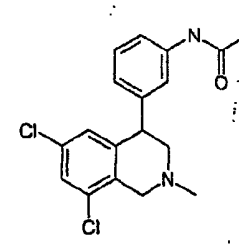
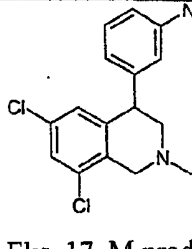
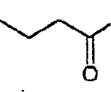
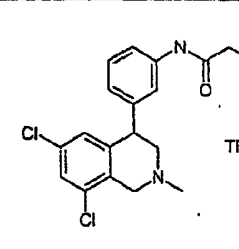
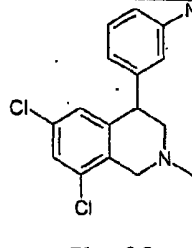
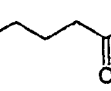
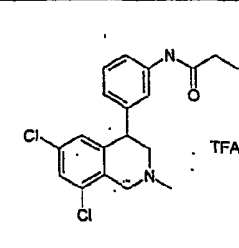
154 mg (0,5 mmol) av tittelforbindelsene fra Eksempel 35, Eksempel 36 eller Eksempel 17, Mellomprodukt 1 fremlegges i 5 ml diklormetan og blandes med 0,076 ml (0,55
10 mmol) trietylamin. Ved 0°C tilsettes en løsning av 1,1 ekvivalenter (0,55 mmol) av et syreklorid i 5 ml diklormetan og det omrøres opptinende over natten. For opparbeidelse filtreres det og befris for oppløsningsmiddel. Resten oppløses i 20 ml eddikester og vaskes en gang med hver av 5% NaHCO₃-oppløsning samt 5% NaCl-oppløsning og tørkes. Etter inndampning av oppløsningsmiddelet følger en sluttrensing på en
15 preparativ HPLC.

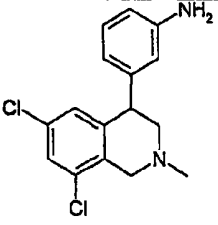
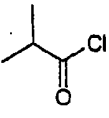
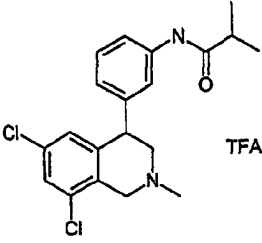
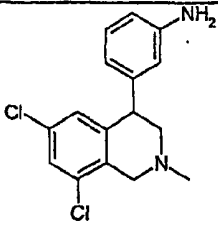
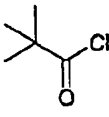
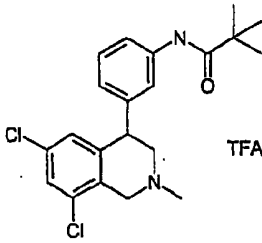
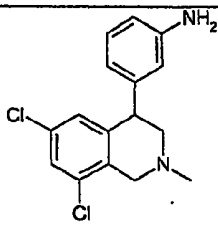
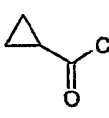
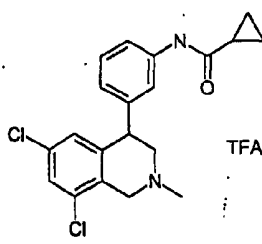
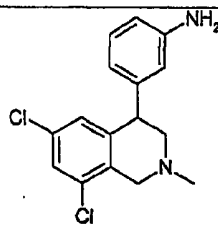
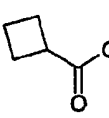
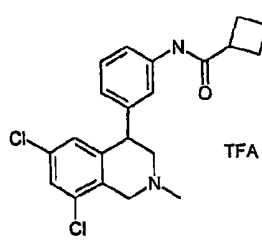
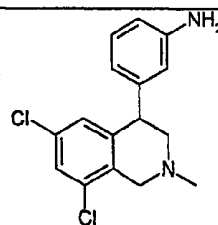
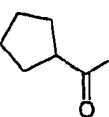
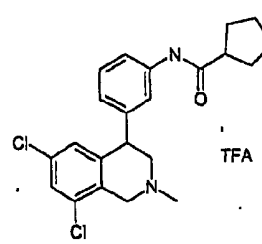
TABELL 1

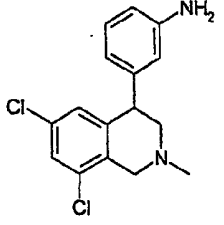
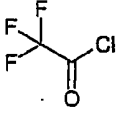
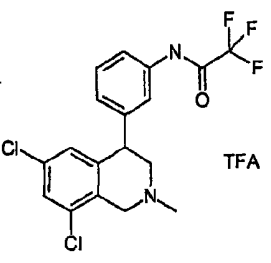
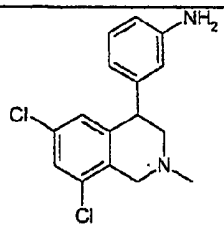
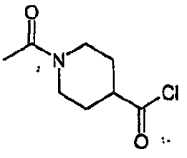
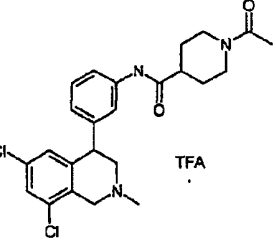
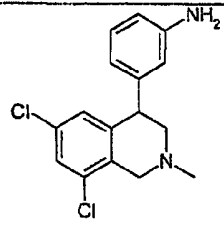
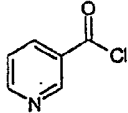
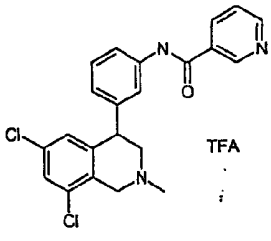
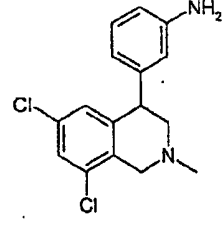

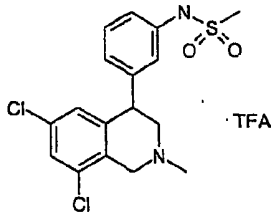
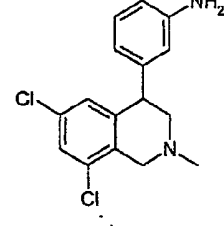

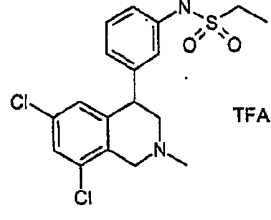
Eks.	Edukt 1 / Anilin	Edukt 2 / Syreklorid	Produkt
37	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
38	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
39	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		 <p>TFA</p>
40	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>

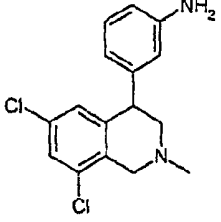
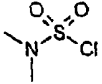
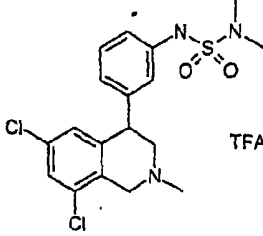
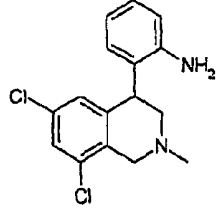
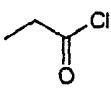
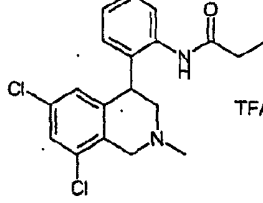
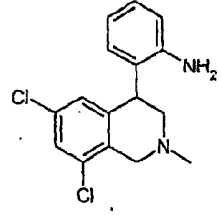
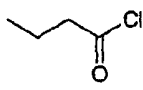
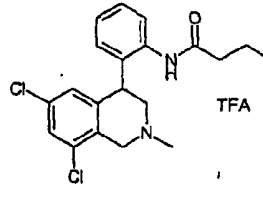
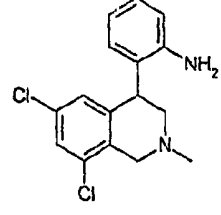
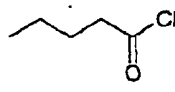
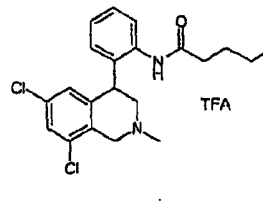
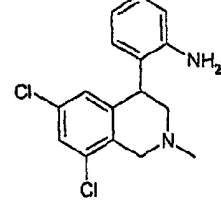
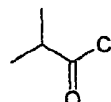
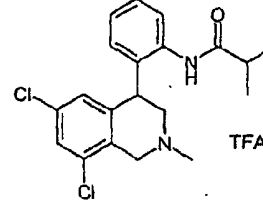
41	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
42	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
43	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		 <p>TFA</p>
44	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>

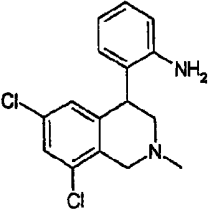
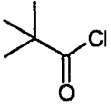
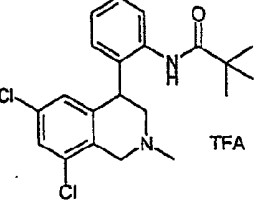
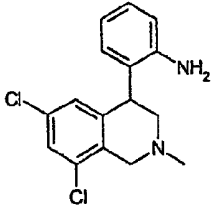
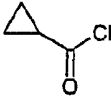
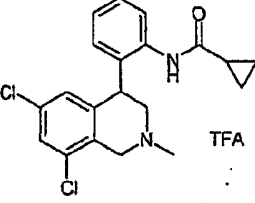
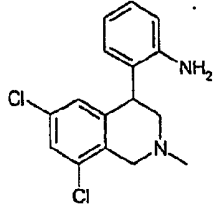
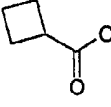
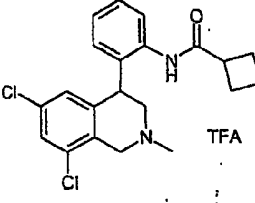
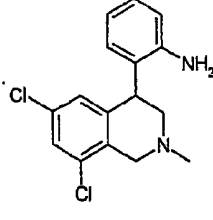
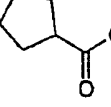
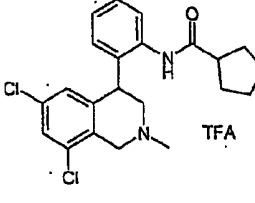
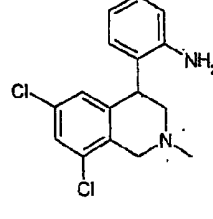
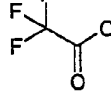
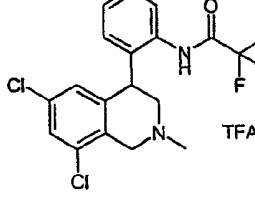
45	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
46 *	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		
47	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		 <p>TFA</p>
48	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>

49	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
50	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
51	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
52	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
53	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>

54	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
55	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
56	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
57	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
58	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>

59	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
60	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
61	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
62	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
63	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>

64	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
65	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
66	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
67	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
68	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>

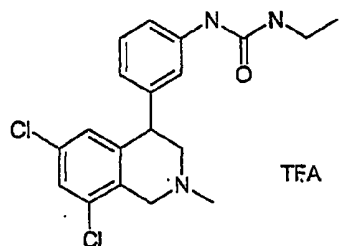
69	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
70	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
71	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
72	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>
73	 <p>Eks. 36</p>		 <p>TFA</p>

74	 Eks. 36		 TFA
75	 Eks. 36		 TFA
76	 Eks. 36		 TFA
77	 Eks. 36		 TFA

*) Produkt utfelles fra reaksjonsoppløsningen og trenger ingen ytterligere rensing.

Eksempel 78: 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-feny]-3-etylurea, trifluoracetat

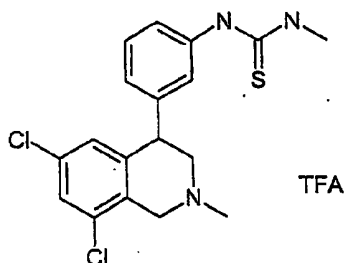
5



0,355 mmol av Eksempelforbindelse 35 oppløses i 5 ml tørr acetonitril og blandes med 0,39 mmol etylisocyanat. Etter henstand over natten under utelukkelse av fuktighet befris det for oppløsningsmiddel og råproduktet renses med en preparativ HPLC, hvorved forbindelsen i overskriften oppnås som fargeløst fast stoff.

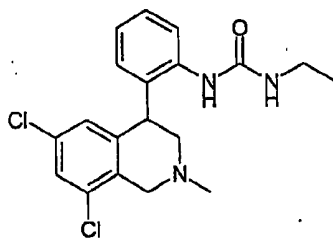
5

Eksempel 79: 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea, trifluoracetat



10 Med utgangspunkt fra Eksempelforbindelse 35 og metylisotiocyanat syntetiseres forbindelsen i overskriften ved fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 78.

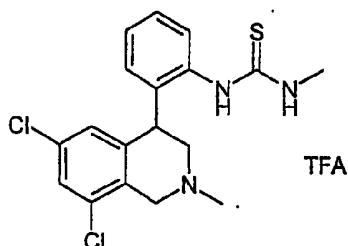
Eksempel 80: 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea



15

Med utgangspunkt fra Eksempelforbindelse 36 og etylisocyanat gikk man frem analogt Eksempel 78. For opparbeidelse frasuges det dannede bunnfallet og det vaskes med acetonitril, hvorved det ønskede etylurea oppnås som fargeløst fast stoff.

Eksempel 81: 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea, trifluoracetat

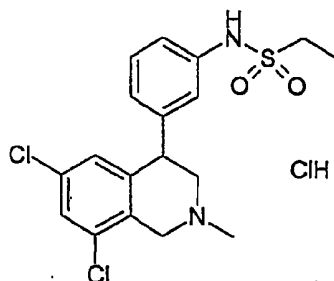


5

Eksempelforbindelse 36 og metylisotiocyanat omsettes analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 78.

10

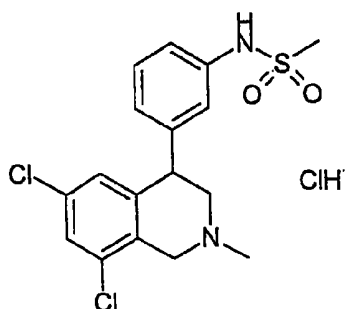
Eksempel 82: Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid, hydroklorid



307,1 mg (1 mmol) av Eksempelforbindelse 35 oppløses i 10 ml pyridin og blandes ved 0°C med 0,19 g (1,5 mmol) etansulfonylchlorid, samt en katalytisk mengde DMAP. Det omrøres ved romtemperatur. For opparbeidelse fjernes oppløsningsmiddelet i vakuum, resten opptas i eddikester og vaskes med H₂O. Den organiske fasen tørkes med MgSO₄ og inndampes. Råproduktet kromatograferes med kiselgel. Det derved oppnådde sulfonamidet oppløses i en THF/2N HCl-blanding og inndampes igjen i vakuum, hvorved det oppnås 208 mg av det ønskede hydrokloridet.

20

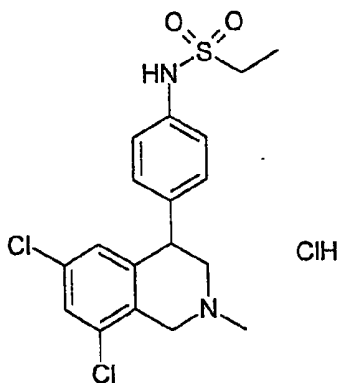
Eksempel 83: N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid, hydroklorid



- 5 Med utgangspunkt fra Eksempelforbindelse 35 og metansulfonylchlorid gås det frem analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 82.

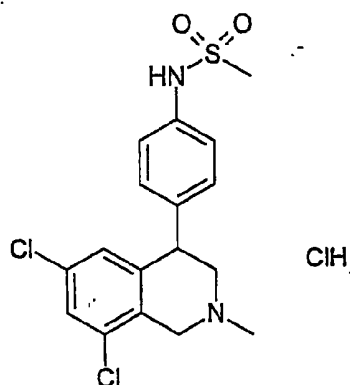
Eksempel 84: Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid, hydroklorid

10



Med utgangspunkt fra Eksempelforbindelse 17, Mellomprodukt 1 og etansulfonylchlorid gås det frem analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 82.

Eksempel 85: N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid, hydroklorid



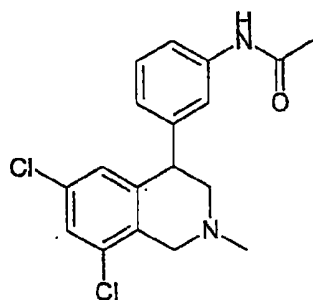
Med utgangspunkt fra Eksempelforbindelse 17, Mellomprodukt 1 og
5 metansulfonylchlorid går det frem analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 82.

Eksempel 86:

86a: (-)-N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid

10

86b: (+)-N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid



(+ og -)

15

2,0 g av forbindelsen i overskriften fra Eksempel 34 adskilles på en kiral fase, hvorved det oppnås ca. 1,0 g av de to enantiomere acetamidene 86a og 86b.

Kiral søyle: Chiralpak ADH/31 250 x 4,6 med mer;

20 Oppløsningsmiddel: Acetonitril;

Strømningshastighet: 1 ml/min;

$R_t((-)$ -Enantiomer/86a) = 5,541 min;

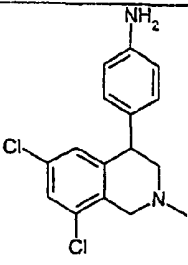
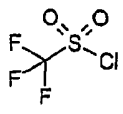
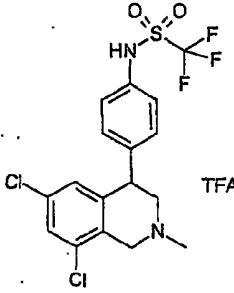
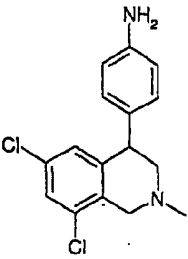
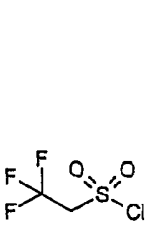
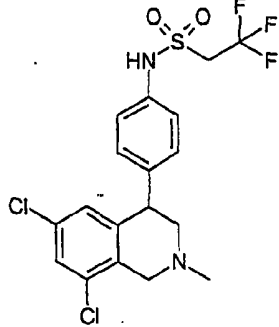
$R_t(++)$ -Enantiomer/86b) = 7,033 min.

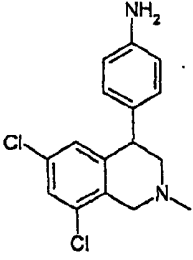
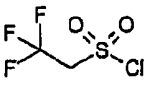
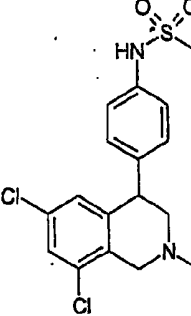
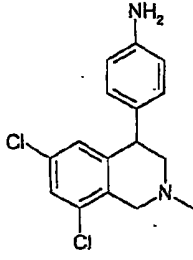
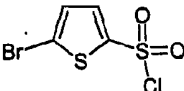
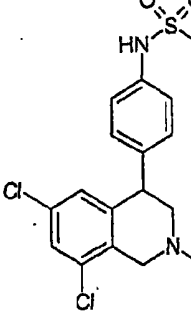
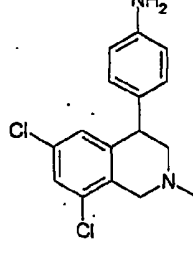
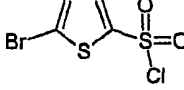
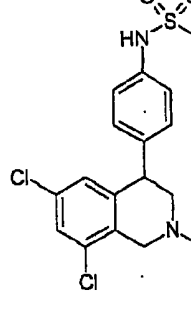
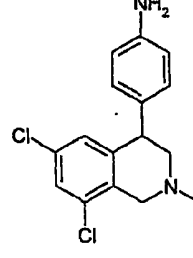
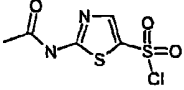
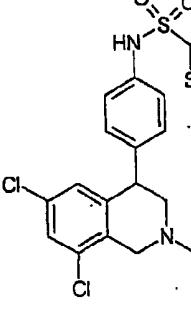
Generell fremgangsmåte for fremstilling av Eksempelforbindelsen 87 til 98

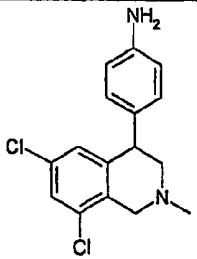
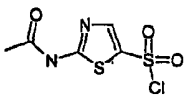
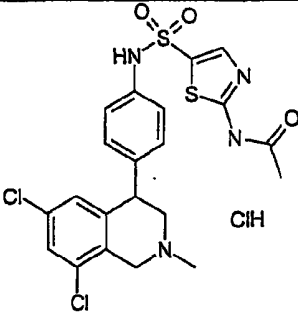
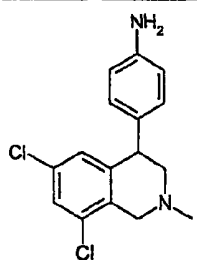
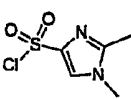
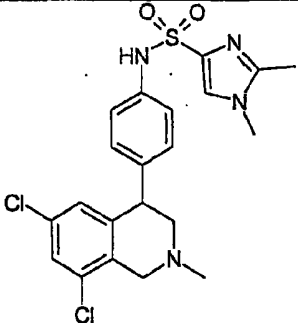
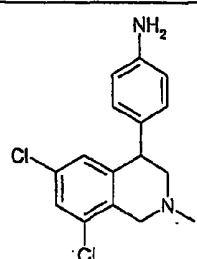
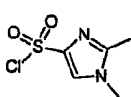
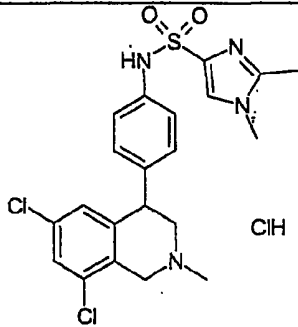
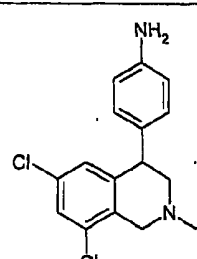
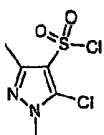
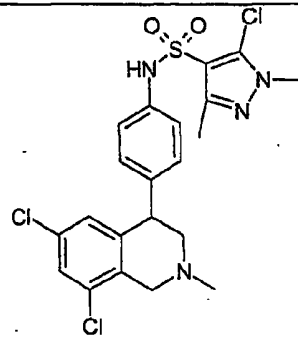
- 5 1,0 mmol 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (Eksempel 17, Mellomprodukt 1), henholdsvis 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (Eksempel 35) fremlegges i 10 ml pyridin og tildryppes ved 0°C en oppløsning av 1,2 ekvivalenter av det tilsvarende sulfonsyrekloridet (se Tabell 2) i 5 ml diklormetan. Det omrøres ved romtemperatur. Avhengig av reaksjonsforløpet tilsettes
- 10 en katalytisk mengde DMAP og eventuelt forhøyes reaksjonstemperaturen til 50°C inntil det ikke lenger kan fastslås noen omsetningsøkning. For opparbeidelse inndampes det og resten fordeles mellom eddikester og mettet NaHCO₃-oppløsning. Den organiske fasen fraskilles og vaskes nok en gang med mettet NaHCO₃-oppløsning og H₂O, tørkes med Na₂SO₄ og inndampes. For ytterligere rensing kromatograferes det
- 15 herved oppnådde råproduktet på kiselgel. For overføring av de derved oppnådde produktene til de tilsvarende hydrokloridene oppløses stoffene i 2N HCl eller etanolisk HCl og befris for oppløsningsmiddel, hvorved de ønskede HCl-saltene oppnås.

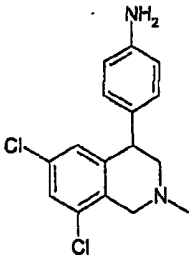
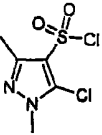
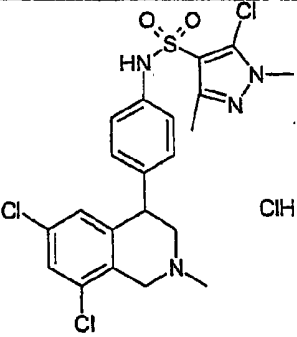
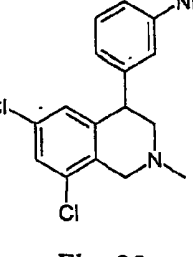
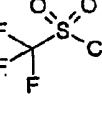
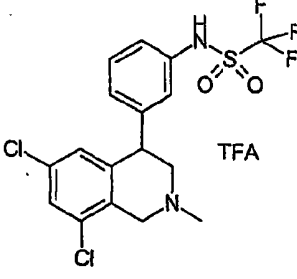
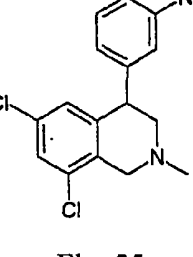
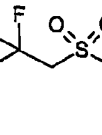
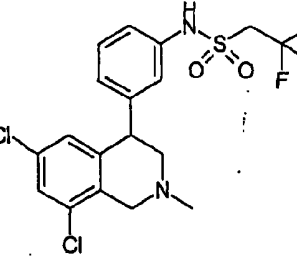
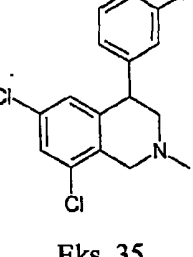
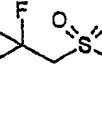
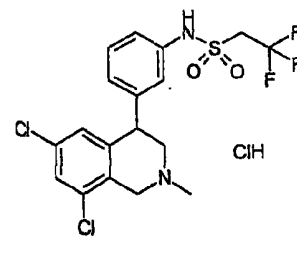
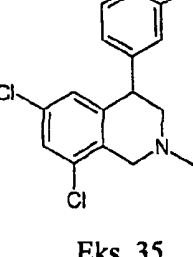
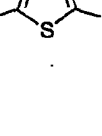
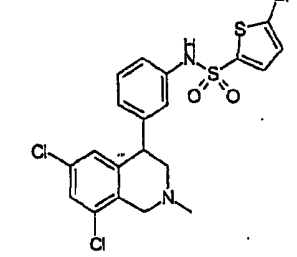
- Ved en rensing på et preparativt HPCL-anlegg oppnås de tilsvarende produktene som
- 20 trifluoracetater.

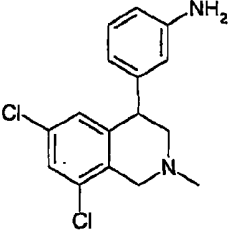
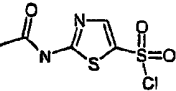
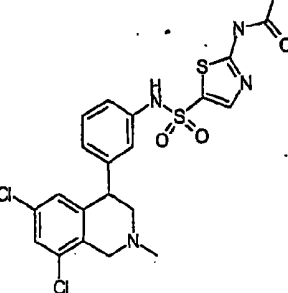
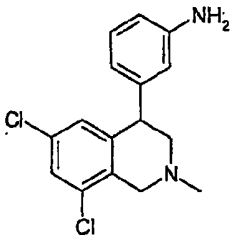
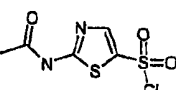
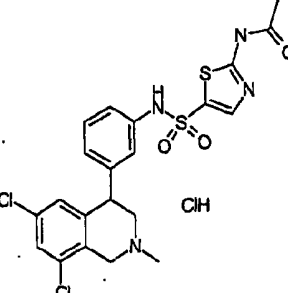
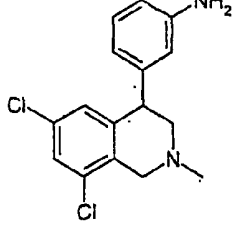
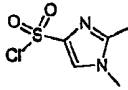
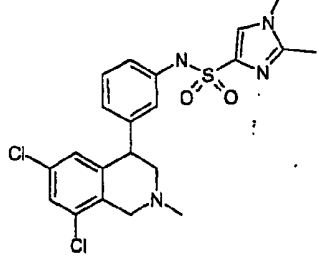
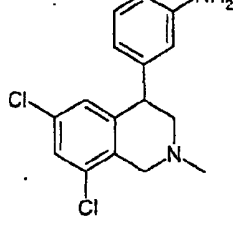
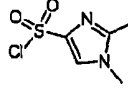
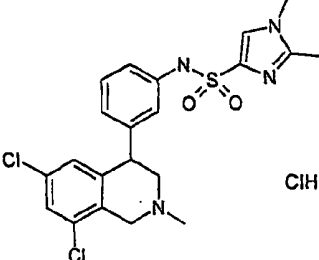
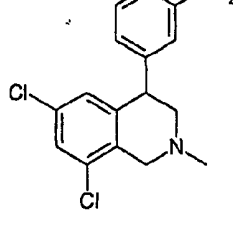
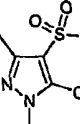
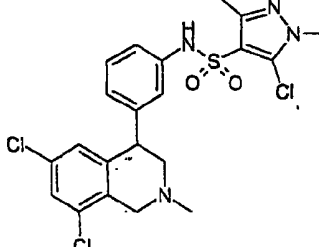
TABELL 2:

Eks.	Edukt 1 / Anilin	Edukt 2 / Syreklorid	Produkt
87	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>TFA</p>
88	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		

88a	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>ClH</p>
89	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		
89a	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>ClH</p>
90	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		

90a	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>ClH</p>
91	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		
91a	 <p>Eks. 17, M.prod 1</p>		 <p>ClH</p>
92	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		

92a	 <p>Eks. 17, M.prod. 1</p>		 <p>ClH</p>
93	 <p>Eks. 35</p>		 <p>TFA</p>
94	 <p>Eks. 35</p>		
94a	 <p>Eks. 35</p>		 <p>ClH</p>
95	 <p>Eks. 35</p>		

96	 <p>Eks. 35</p>		
96a	 <p>Eks. 35</p>		 <p>ClH</p>
97	 <p>Eks. 35</p>		
97a	 <p>Eks. 35</p>		 <p>ClH</p>
98	 <p>Eks. 35</p>		

Generell arbeidsmåte for syntese av Eksempelforbindelsene 99 til 110.

Fremstilling av aminkomponentene

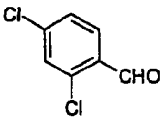
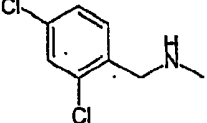

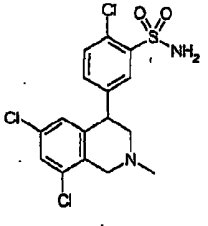
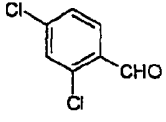
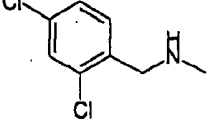
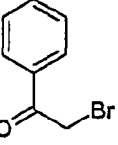
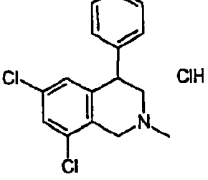
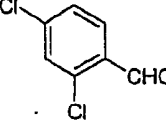
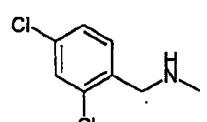
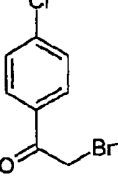
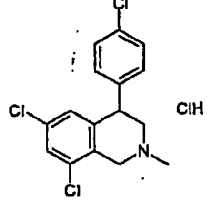
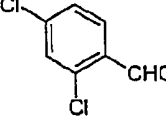

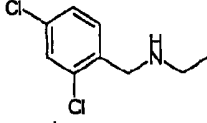
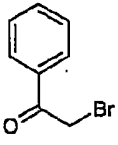
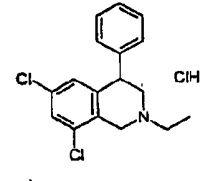
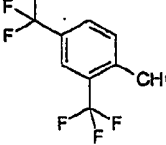
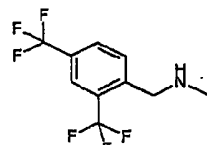
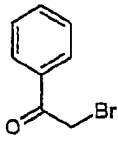
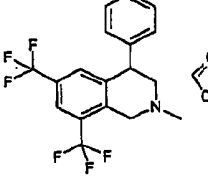
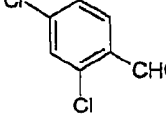

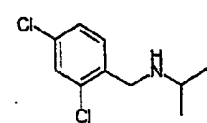
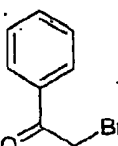
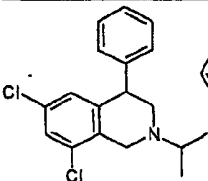
4,0 mmol av det aromatiske aldehydet (se Tabell 3) omrøres med 8,0 mmol av det
5 alifatiske aminet (se Tabell 3) i metanol i 2 timer ved romtemperatur og i tilslutning,
avhengig av reaksjonsforløp, blandes porsjonsvis med 0,67 til 2,0 ekv. NaBH_4 . Etter
henstand over natten ved romtemperatur befris for oppløsningsmiddel før resten opptas i
1N HCl. Det ekstraheres med diklormetan. Den vandige fasen innstilles med NaOH
med en pH-verdi på 11 til 12, og ekstraheres igjen med diklormetan. De organiske
10 fasene tørkes med MgSO_4 og inndampes. Den ytterligere rensingen skjer ved
kromatografi på kiselgel eller på en preparativ HPLC.

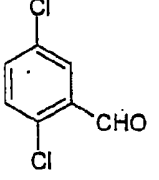
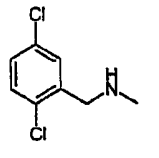
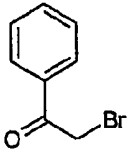
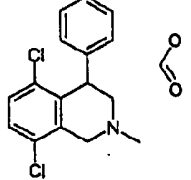
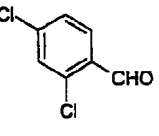
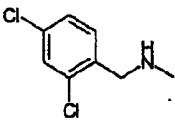
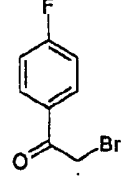
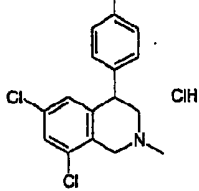
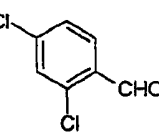
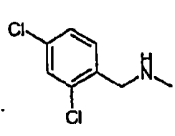
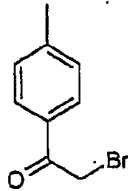
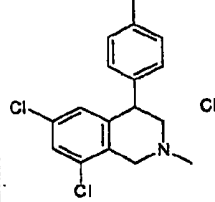
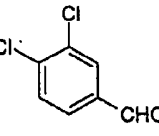
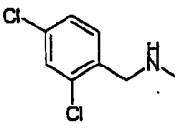
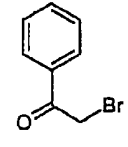
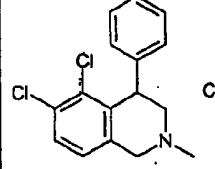
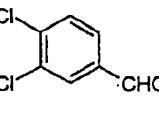
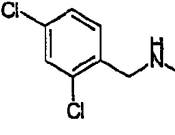
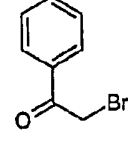
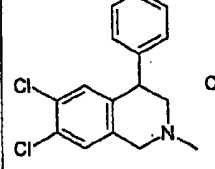
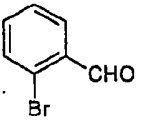
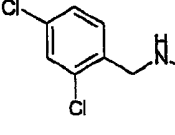
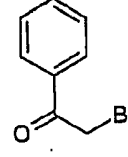
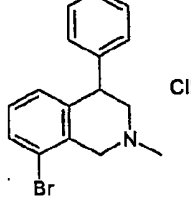
Fremstilling av bromketonkomponentene

Bromketonbyggestenene syntetiseres ved fremgangsmåter kjente fra litteraturen med
15 utgangspunkt fra kommersielle acetofenoner ved behandling med brom i iseddik,
analogt Eksempel 1, Mellomprodukt 2.

Med utgangspunkt fra de i Tabell 3 viste amin- og bromketonkomponentene lar
Eksempelforbindelsene 100 til 111 seg fremstille analogt den i Eksempel 1 viste
20 syntesefremgangsmåte (alkylering av aminkomponentene ved hjelp av bromketon-
komponentene, etterfølgende reduksjon med NaBH_4 og avsluttende H_2SO_4 -formidlet
ringslutning). De oppnådde tetrahydroisokinolinene lar seg overføre ved
fremgangsmåter kjente for fagmannen, til de tilsvarende saltene.

TABELL 3

Eks.	Aromatisk aldehyd	Alifatisk amin	Amin komponent	Bromketon komponent	Eksempel-forbindelse
99		—NH_2			
100		—NH_2			
101		—NH_2			
102					
103		—NH_2			
104					

105		—NH_2			
106		—NH_2			
107		—NH_2			
108		—NH_2			
109		—NH_2			
110		—NH_2			

*) Syntese beskrevet i: Lang et al., DOS 24 36 263.

Generell arbeidsfremgangsmåte for fremstilling av Eksempelforbindelser 111 til 124

0,358 mmol av de i Tabell 4 angitte syrene oppløses i 1 ml DMF og tilsettes 0,221 ml (1,30 mmol) diisopropyletylamin. Ved 0°C tilsettes en oppløsning av 128 mg (0,390 mmol) TOTU i 1 ml DMF. Etter at det er blandet med en oppløsning av 100 mg (0,325 mmol) av de i Tabell 4 angitte aminkomponentene i 2 ml DMF omrøres det ved romtemperatur over natten. For opparbeidelse frafiltreres derfor uoppløste bestanddeler og ettervaskes med 20 ml eddikester. Filtratet vaskes to ganger med mettet NaHCO₃-oppløsning, samt en gang med 5% NaCl-oppløsning, vaskes, tørkes og inndampes.

10

De råproduktene som fremdeles inneholder Boc-beskyttelsesgruppe avbeskyttes uten ytterligere rensing (se nedenfor: generell arbeidsfremgangsmåte for avspaltning av Boc-beskyttelsesgrupper). Ved ikke Boc-beskyttede byggestener renses det etter opparbeidelse på en preparativ HPLC, hvorved de ønskede eksemplforbindelsene oppnås som trifluoracetater.

15

Generell arbeidsfremgangsmåte for fremstilling av Eksempelforbindelser 124 til 147

0,358 mmol av de i Tabell 4 angitte syrer oppløses i 1 ml DMF og tilsettes 0,221 ml (1,30 mmol) diisopropyletylamin. Ved 0°C blandes det med 151 mg (0,975 mmol) dietylkarbodiimid, en oppløsning av 132 mg (0,975 mmol) HOBt i 1 ml DMF samt 20 mg (0,162 mmol) DMAP. Etter at en oppløsning av den i Tabell 4 angitte aminkomponenten i 2 ml DMF er tildryppet, omrøres det ved romtemperatur over natten. For opparbeidelse frafiltreres det fra uoppløste bestanddeler og ettervaskes med 20 ml eddikester. Filtratet vaskes to ganger med mettet NaHCO₃-oppløsning, samt en gang med 5% NaCl-oppløsning, tørkes og inndampes.

25

De råproduktene som fremdeles inneholder Boc-beskyttelsesgrupper avbeskyttes uten ytterligere rensing (se nedenfor: generell arbeidsfremgangsmåte for avspaltning av Boc-beskyttelsesgrupper). Ved ikke Boc-beskyttede byggestener renses det etter opparbeidelse på en preparativ HPLC, hvorved de ønskede eksemplforbindelsene oppnås som trifluoracetater.

30

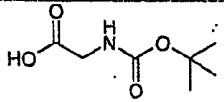
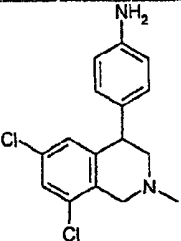
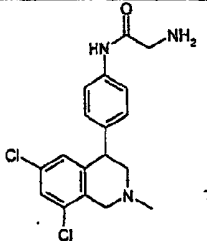
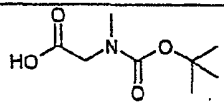
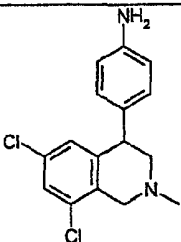
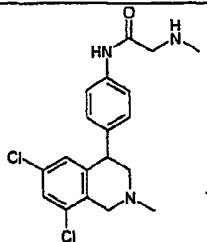
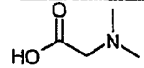
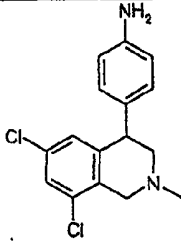
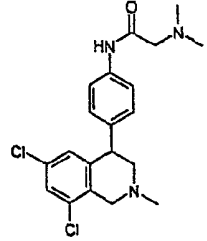
Generell fremgangsmåte for avspaltning av Boc-beskyttelsesgrupper

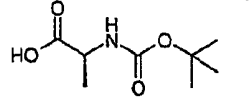
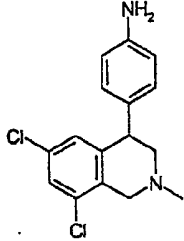
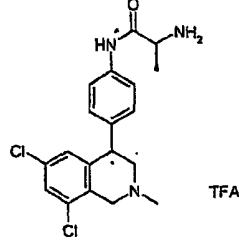
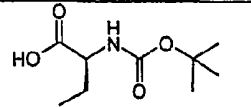
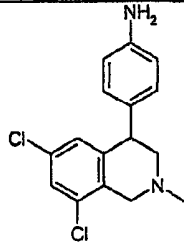
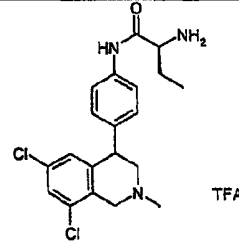
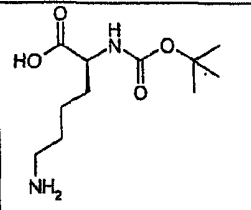
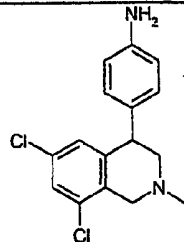
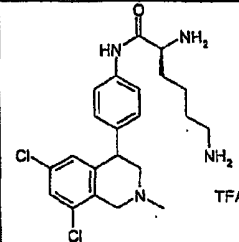
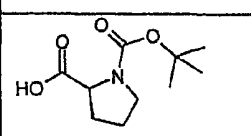
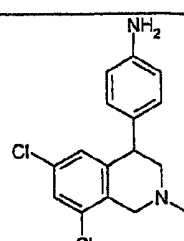
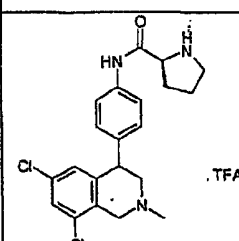
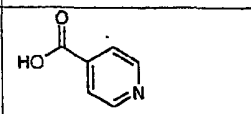
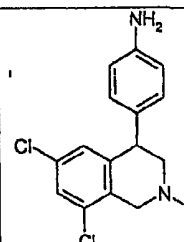
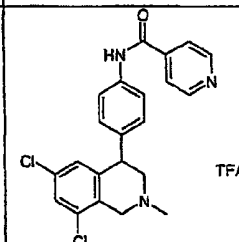
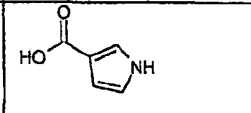
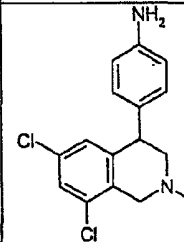
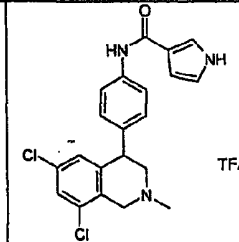
De oppnådde råproduktene omrøres i 5 ml av en 10% oppløsning av trifluoreddiksyre i diklormetan i 1 time ved romtemperatur. Deretter inndampes i vakuum og resten renses

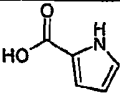
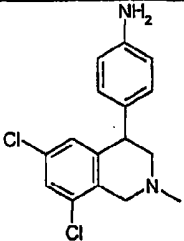
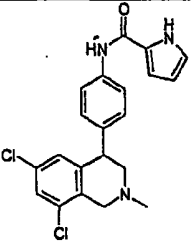
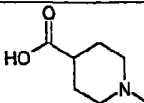
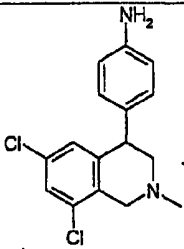
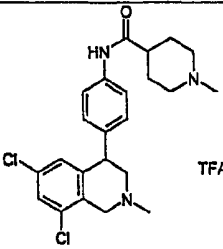
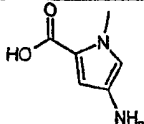
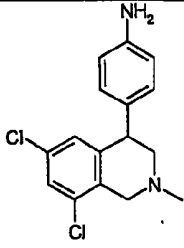
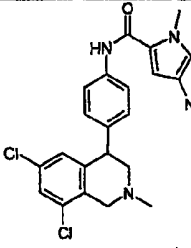
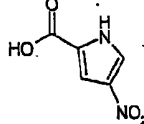
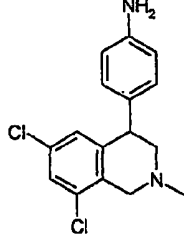
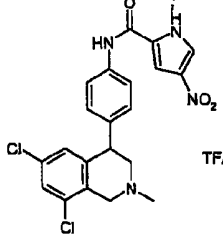
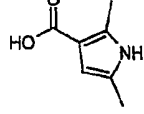
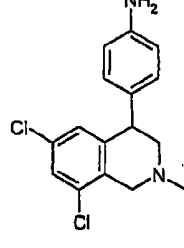
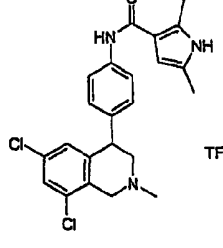
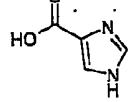
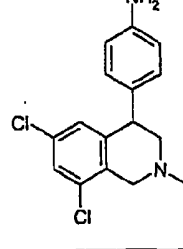
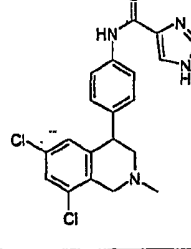
35

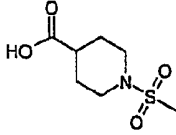
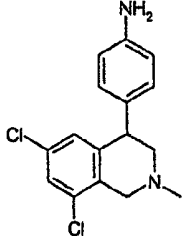
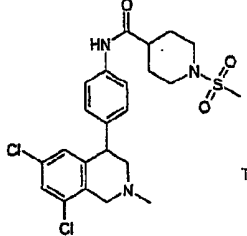
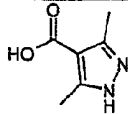
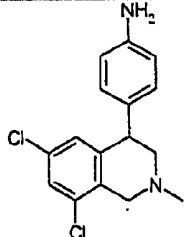
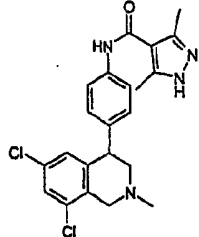
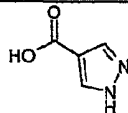
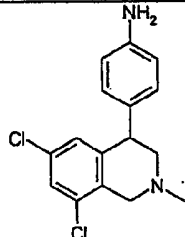
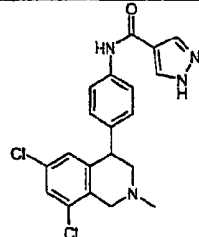
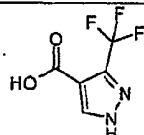
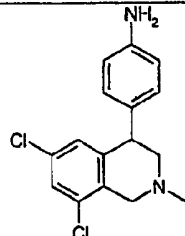
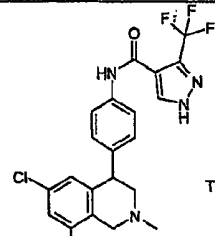
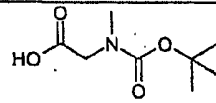
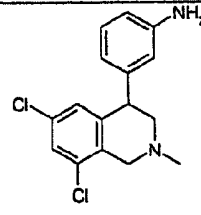
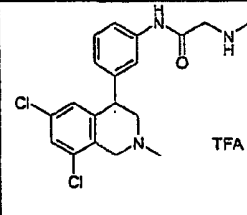
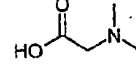
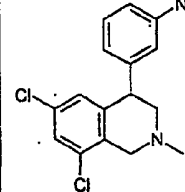
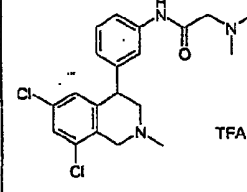
med en preparativ HPLC, hvorved de ønskede eksempelforbindelsene opnås som trifluoracetater.

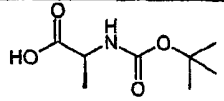
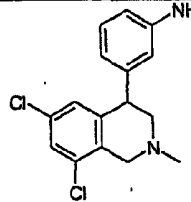
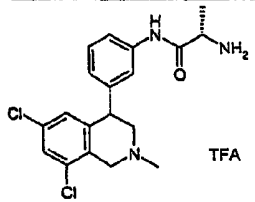
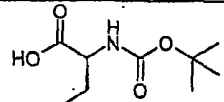
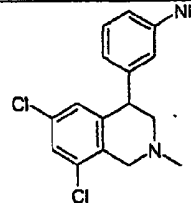
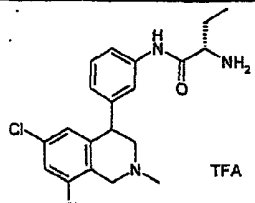
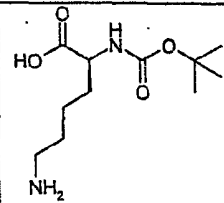
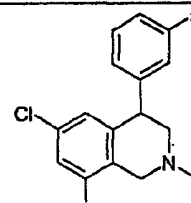
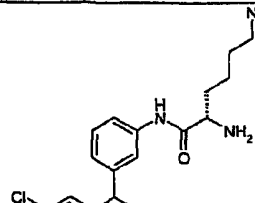
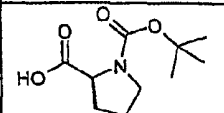
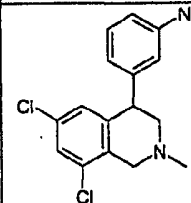
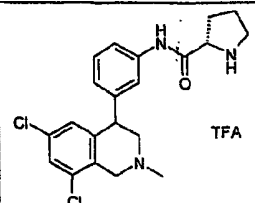
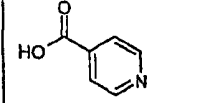
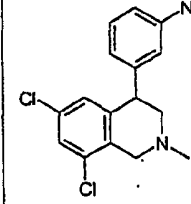
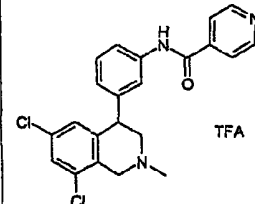
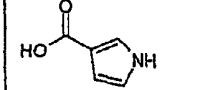
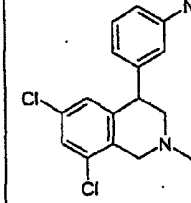
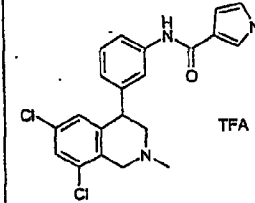
TABELL 4

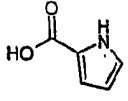
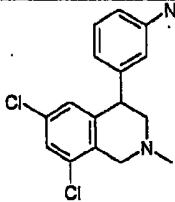
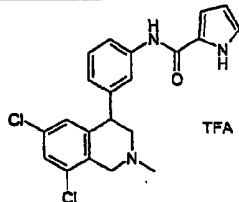
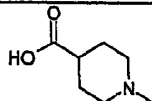
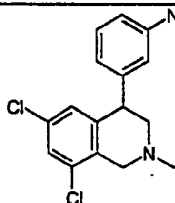
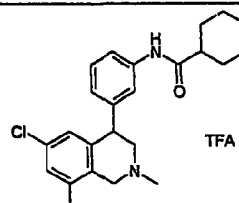
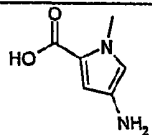
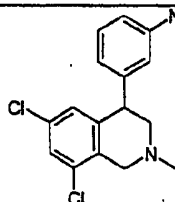
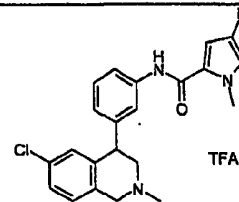
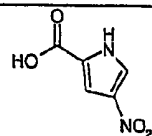
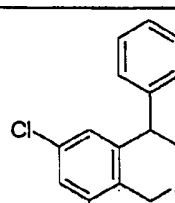
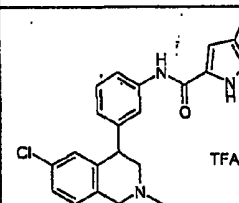
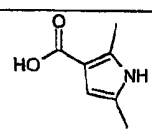
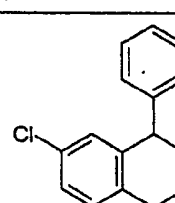
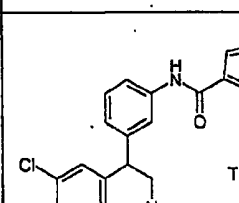
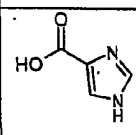
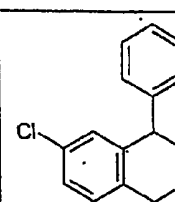
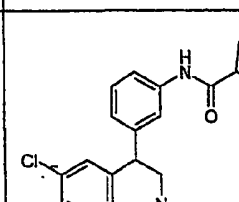
Eksempel nr.	Syrekomponent	Aminkomponent	Eksempelforbindelse
111		 Eks. 17, M.prod 1	 TFA
112			 TFA
113			 TFA

114			 TFA
115			 TFA
116			 TFA
117			 TFA
118			 TFA
119			 TFA

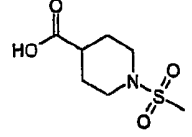
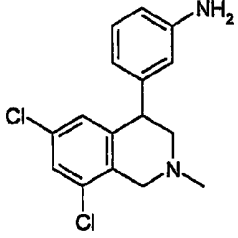
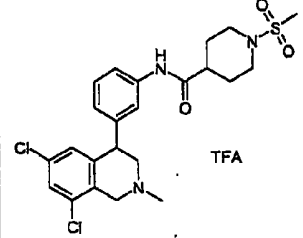
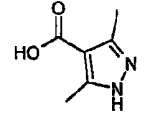
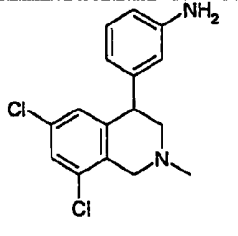
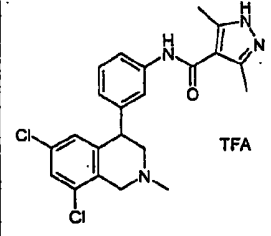
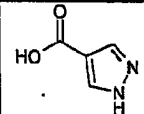
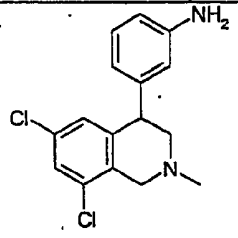
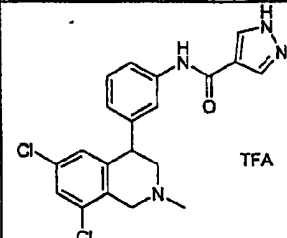
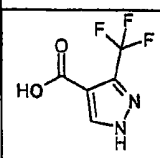
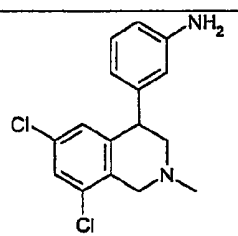
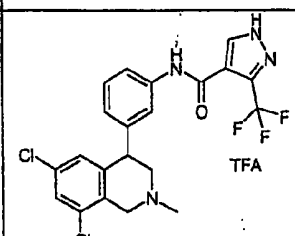
120			 TFA
121			 TFA
122			 TFA
123			 TFA
124			 TFA
125			 TFA

126			 <p style="text-align: right;">TFA</p>
127			 <p style="text-align: right;">TFA</p>
128			 <p style="text-align: right;">TFA</p>
129			 <p style="text-align: right;">TFA</p>
130		 <p style="text-align: center;">Eks. 35</p>	 <p style="text-align: right;">TFA</p>
131			 <p style="text-align: right;">TFA</p>

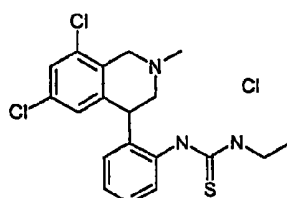
132			
133			
134			
135			
136			
137			

138			
139			
140			
141			
142			
143			

139

144			 TFA
145			 TFA
146			 TFA
147			 TFA

Eksempel 148: 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea, hydroklorid

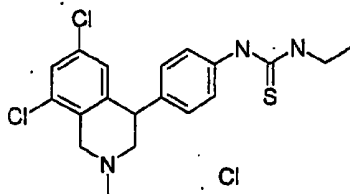


5

2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (95 mg, Eksempelforbinding 36) fremlegges i 4 ml acetonitril og tilsettes under omrøring 27 mg etylisotiocyanat. Etter henstand i 15 timer ved romtemperatur fjernes

oppløsningsmiddelet i vakuum og resten renses på en preparativ HPLC. Det derved oppnådde trifluoracetatet opptas i vann og innstilles alkalisk med K_2CO_3 . Den vandige fasen ekstraheres med eddikester. Den organiske fasen fraskilles, tørkes med $MgSO_4$ og inndampes. Resten opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 36 mg av forbindelsen i overskriften.

Eksempel 149: 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea, hydroklorid

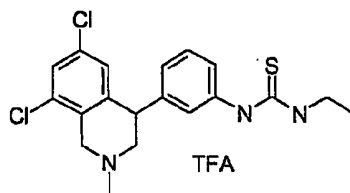


10

4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (50 mg, Eksempelforbindelse 17, Mellomprodukt 1) fremlegges i 4 ml THF og blandes med etylisotiocyanat (14 mg). Etter oppvarming til tilbakelep i 2 timer oppkonsentreres reaksjonsoppløsningen og oppvarmes 2 timer til $85^\circ C$. Det derved oppnådde råproduktet renses på en preparativ HPLC. Ytterligere behandling av det derved oppnådde trifluoracetatet som beskrevet i Eksempel 148 gir etter frysetørring 33 mg av det ønskede hydrokloridet.

20

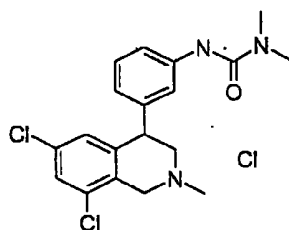
Eksempel 150: 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea, trifluoracetat



25

3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (50 mg, Eksempelforbindelse 35) oppløses i 3 ml THF og blandes under omrøring med 14 mg etylisotiocyanat. Etter oppvarming til tilbakelep i 2 timer oppkonsentreres reaksjonsoppløsningen og oppvarmes i 2 timer til $85^\circ C$. Det derved oppnådde råproduktet renses på en preparativ HPLC, hvorved det oppnås 66 mg av forbindelsen i overskriften.

Eksempel 151: 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea; hydroklorid



5 *Mellomprodukt 1:* [3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester, hydroklorid;

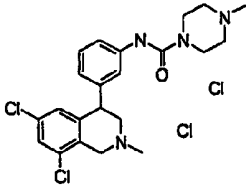
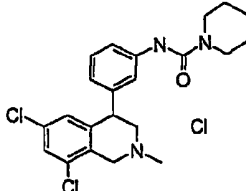
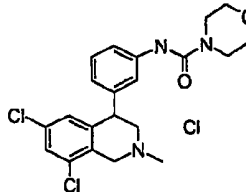
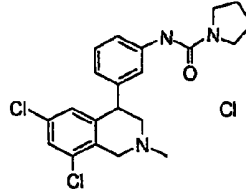
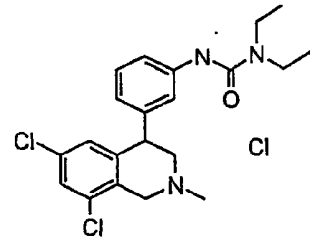
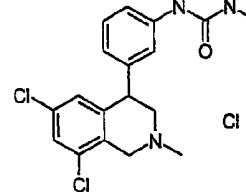
3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (350 mg, Eksempelforbindelse 35) oppløses i 17,5 ml diklormetan og blandes under omrøring med 230 ml klormausyre-4-nitrofenylester. Etter 4,5 timer tilsettes ytterligere 0,1
10 ekvivalenter (23 mg) klormausyre-4-nitrofenylester og oppløsningen omrøres over natten. For opparbeidelse frafiltreres det dannede bunnfallet og vaskes med diklormetan. Den derved oppnådde forbindelsen i overskriften kan omsettes videre uten ytterligere rensing.

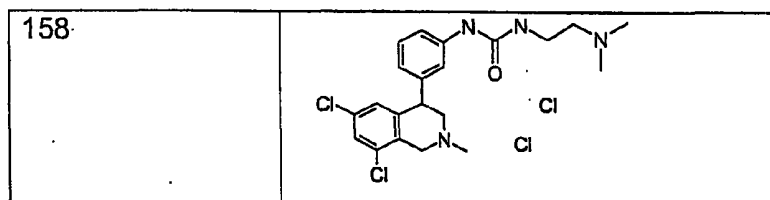
15 **3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester-hydroklorid**

(Mellomprodukt 1) suspenderes i 3,5 ml diklormetan og tildryppes under omrøring en oppløsning av 3,7 mg dimetylamin i 1 ml diklormetan. Etter 1 time fortynning med diklormetan og vaskes med vandig K_2CO_3 -oppløsning. Den organiske fasen fraskilles
20 og vaskes to ganger med mettet K_2CO_3 -oppløsning, tørkes med $MgSO_4$ og inndampes. Resten opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 29 mg av forbindelsen i overskriften.

De følgende eksemplene fremstilles analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 151
25 med utgangspunkt fra Mellomprodukt 1 og de tilsvarende aminkomponentene:

TABELL 5

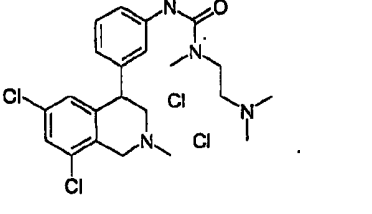
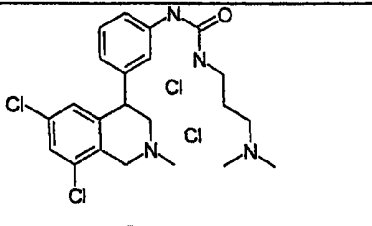
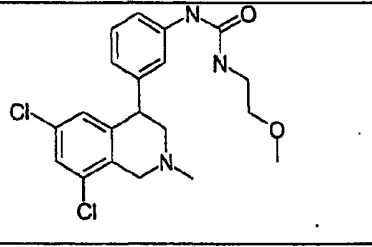
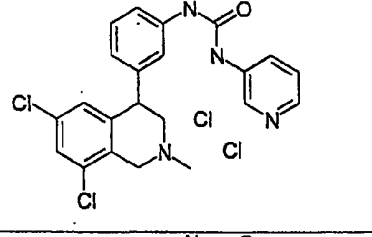
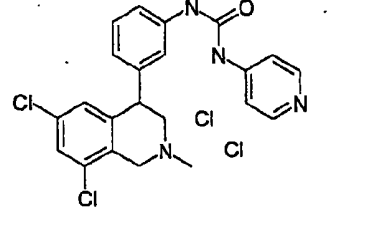
Eksempel nr.	Struktur
152	
153	
154	
155	
156	
157	



De følgende eksemplene blir fremstilt analogt fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 151. Som oppløsningsmiddel tjente THF, reaksjonene ble gjennomført i lukket reaksjonskar. Ved eksemplene 159 til 166 var reaksjonstemperaturen på 85°C
5 nødvendig. Eksempelforbindelse 167 ble rensset ved preparativ HPLC.

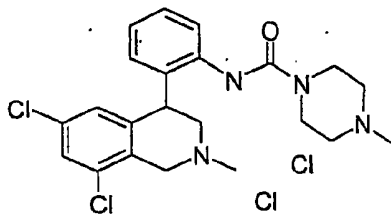
TABELL 6

Eksempel nr.	Struktur
159	
160	
161	
162	

163	
164	
165	
166	
167	

Eksempel 168: 4-Metylpiperazin-1-karboksylysyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid, hydroklorid

5



Mellomprodukt 1: [2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
karbaminsyre-4-nitrofenylester, hydroklorid;

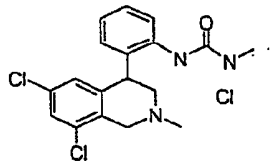
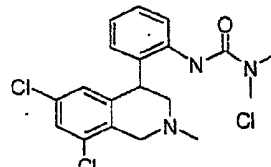
2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (200 mg,
Eksempelforbindelse 36) oppløses i 10 ml diklormetan og blandes under omrøring med
5 131 mg klormaursyre-4-nitrofenylester. Etter 3,5 timer frasuges det dannede bunnfallet
og vaskes med diklormetan. Det derved oppnådde råproduktet omkrystalliseres fra
diklormetan, hvorved det oppnås 159 mg av forbindelsen i overskriften.

4-Metylpiperazin-1-karboksylysyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-
10 **tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid, hydroklorid;**

15 mg [2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-
nitrofenylester-hydroklorid suspenderes i 2 ml diklormetan og blandes med en
oppløsning av 3,2 mg 1-metylpiperazin i 1 ml diklormetan. Etter 1 time fortynnet med
diklormetan og vaskes med vandig K₂CO₃ oppløsning. Den organiske fasen fraskilles
15 og vaskes 2 ganger med mettet K₂CO₃-oppløsning, tørkes med MgSO₄ og inndampes.
Resten opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 13 mg av
forbindelsen i overskriften.

De etterfølgende eksemplene fremstilles analogt fremgangsmåten beskrevet under
20 Eksempel 168.

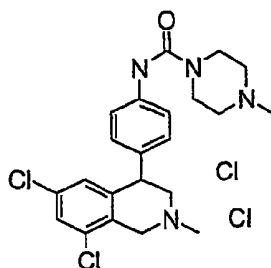
TABELL 7

Eksempel nr.	Struktur
169	
170	

171	
172	
173	
174	
175	

Eksempel 176: 4-Metylpiperazin-1-karboksylysyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid, hydroklorid

5



Mellomprodukt 1: [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester, hydroklorid

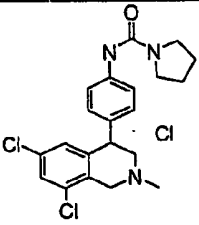
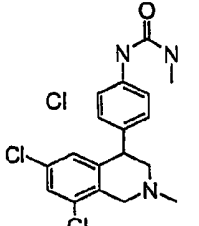
4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (200 mg, Eksempelforbindelse 17, Mellomprodukt 1) oppløses i 10 ml diklormetan og blandes under omrøring med 131 mg klormaursyre-4-nitrofenylester. Etter 4,5 timer frasuges det dannede bunnfallet og vaskes med diklormetan. Det derved oppnådde råproduktet omkrystalliseres to ganger fra diklormetan, hvorved det oppnås 254 mg av forbindelsen i overskriften.

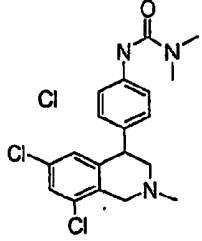
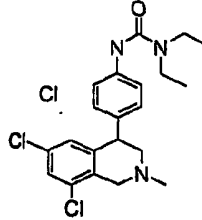
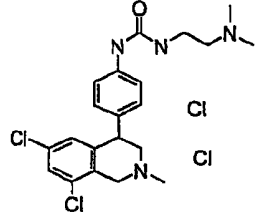
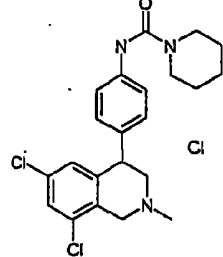
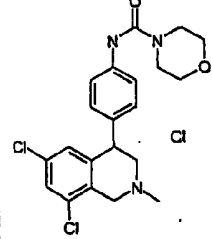
10 **4-Metylpiperazin-1-karboksylysyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid, hydroklorid**

15 mg [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester-hydroklorid suspenderes i 2 ml diklormetan og blandes med en oppløsning av 3,2 mg 1-metylpiperazin i 1 ml diklormetan. Etter 5 timers omrøring og henstand over natten fortynnes med diklormetan og vaskes med vandig K_2CO_3 -oppløsning. Den organiske fasen fraskilles og vaskes 2 ganger med mettet K_2CO_3 -oppløsning, tørkes med $MgSO_4$ og inndampes. Resten opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 13 mg av forbindelsen i overskriften.

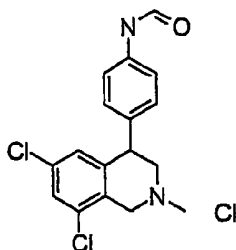
20 De etterfølgende eksemplene fremstilles analogt fremgangsmåten under Eksempel 176.

TABELL 8

Eksempel nr.	Struktur
177	
178	

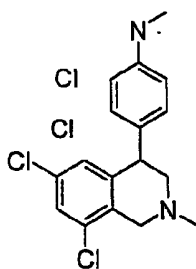
179	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)c2N(C)C=O</chem>
180	 <chem>CCN(CC)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2CN(C2)c3cc(Cl)c(Cl)c3</chem>
181	 <chem>CN(C)CCN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2CN(C2)c3cc(Cl)c(Cl)c3</chem> Cl Cl
182	 <chem>C1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)c2N(C)C(=O)N3CCCCC3</chem> Cl
183	 <chem>C1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)c2N(C)C(=O)N3CCOCC3</chem> Cl

Eksempel 184: N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]formamid, hydroklorid



- 5 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (200 mg, Eksempelforbindelse 17, Mellomprodukt 1) oppløses i 1 ml maursyre og kokes ved tilbakeløp i 15 minutter. Etter henstand over natten helles blandingen på en is/vann blanding og ekstraheres to ganger med eddikester. De forenede organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. Resten opptas i diklormetan og vaskes med mettet
- 10 NaHCO₃-oppløsning. Fasene fraskilles og den vandige fasen ekstraheres ytterligere 3 ganger med diklormetan. Tørring av de organiske fasene (MgSO₄) og avdestillering av oppløsningsmiddelet gir 167 mg råprodukt. 10 mg oppløses i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 11 mg av forbindelsen i overskriften.

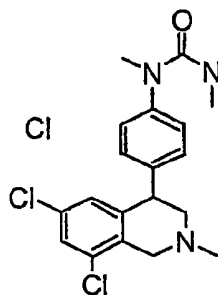
15 **Eksempel 185: [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin, hydroklorid**



- N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]formamid (150 mg,
- 20 Eksempelforbindelse 184) oppløses i 2,5 ml THF og tildryppes ved 50°C under argon til en oppløsning av 0,45 ml av en 1M oppløsning av litiumaluminiumhydrid/THF i 2,5 ml THF. Det oppvarmes i 1 time til tilbakeløp. Etter henstand over natten tilsettes ved 50°C ytterligere 0,22 ml av en 1M litiumaluminiumhydridoppløsning og det oppvarmes ytterligere i 1 time til tilbakeløp. For opparbeidelse fjernes oppløsningsmiddelet og
- 25 resten fordeles mellom diklormetan og vandig HCl. Fasene fraskilles og den vandige

fasen ekstraheres 3 ganger med diklormetan. De forenede organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. Den ytterligere rensingen skjer på en preparativ HPLC. Det der oppnådde produktet opptas i NaHCO₃-oppløsning og ekstraheres med diklormetan. Tørking av den organiske fasen med MgSO₄ gir 80 mg av den frie basen. 10 mg opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 10 mg av forbindelsen i overskriften.

Eksempel 186: 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea, hydroklorid



10

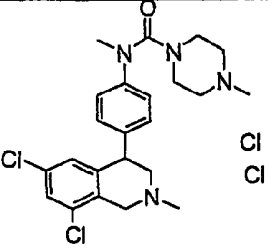
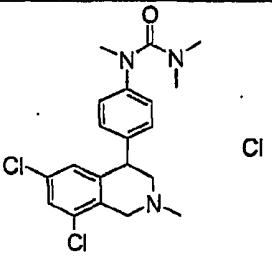
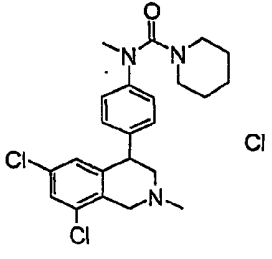
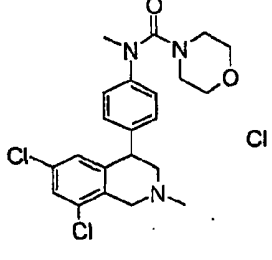
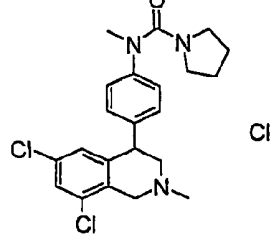
Forbindelsen i overskriften fremstilles ved fremgangsmåten i beskrevet i Eksempel 151 med utgangspunkt fra [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin (Eksempel 185), 4-nitrofenylklorformat og metylamin (20 µl, 2M i THF) hvorved det oppnås 9 mg av det ønskede hydrokloridet.

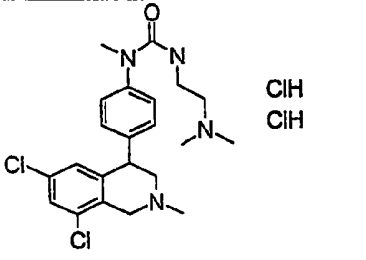
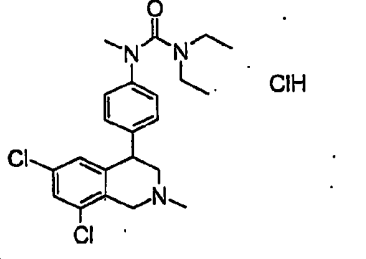
15

Analogt Eksempel 186 ble følgende forbindelser fremstilt med utgangspunkt fra [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin (Eksempel 185), 4-nitrofenylklorformat og de tilsvarende aminkomponentene.

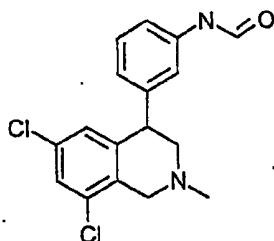
20

TABELL 9

Eksempel nr.	Struktur
187	 <chem>CN1CCN(C)CC1C(=O)N(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N(C)C5=CC(=CC=C5)Cl</chem> Cl Cl
188	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N(C)C5=CC(=CC=C5)Cl</chem> Cl
189	 <chem>CN1CCN(C)CC1C(=O)N(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N(C)C5=CC(=CC=C5)Cl</chem> Cl
190	 <chem>CN1CCOC1C(=O)N(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N(C)C5=CC(=CC=C5)Cl</chem> Cl
191	 <chem>CN1CCN1C(=O)N(C)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N(C)C5=CC(=CC=C5)Cl</chem> Cl

192	
193	

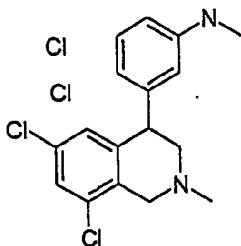
Eksempel 194: **N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid**



5

3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (600 mg, Eksempelforbindelse 35) oppløses i 2,4 ml maursyre og oppvarmes i 15 minutter til tilbakeløp. Etter henstand over natten helles blandingen på en blanding av is/vann og mettet NaHCO₃ oppløsning og ekstraheres tre ganger med diklormetan. De forenede
 10 organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes, hvorved det oppnås 588 mg av forbindelsen i overskriften.

Eksempel 195: [3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin, hydroklorid



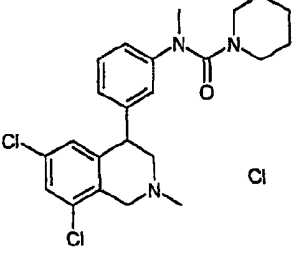
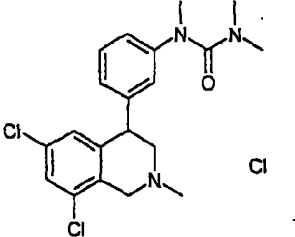
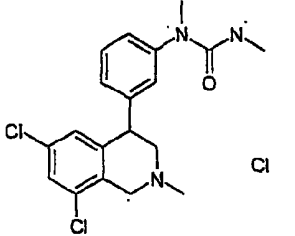
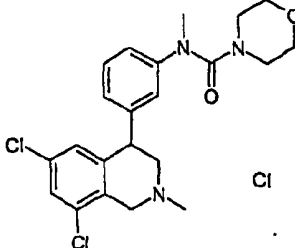
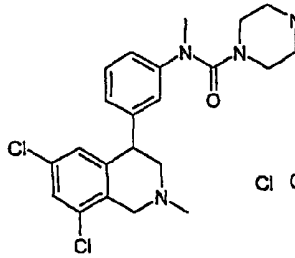
- 5 N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]formamid (588 mg, Eksempelforbindelse 194) oppløses i 10 ml THF og tilsettes under argon til en oppløsning av 1,8 ml av en 1M oppløsning av litiumaluminiumhydrid i THF. Det oppvarmes i 1 time til tilbaketilbake. Etter henstand over natten tilsettes ved 50°C ytterligere 2 ml av en 1M litiumaluminiumhydridoppløsning og det oppvarmes i
- 10 ytterligere 30 minutter til tilbaketilbake. For opparbeidelse blandet med is og den vandige fasen ekstraheres 4 ganger med eddikester. De forenede organiske fasene tørkes med MgSO₄ og inndampes. Den ytterligere rensingen skjer på en preprativ HPLC. Det derved oppnådde produktet opptas i NaHCO₃ oppløsning og ekstraheres med eddikester. Tørring av den organiske fasen med MgSO₄ gir 270 mg av den frie basen.
- 15 45 mg opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 45 mg av forbindelsen i overskriften.

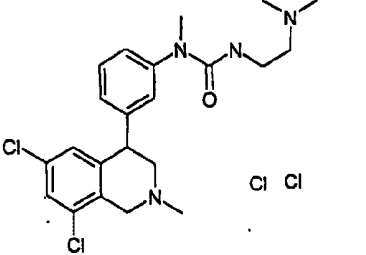
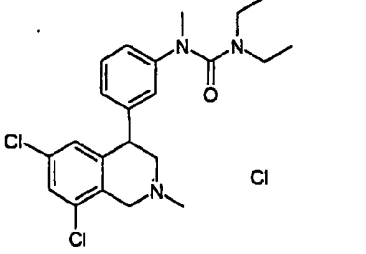
Ved den under Eksempel 151 beskrevne fremgangsmåten kan følgende eksemplforbindelser fremstilles, med utgangspunkt fra [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin (Eksempel 195), 4-nitrokloroformat og de

20 tilsvarende aminkomponentene:

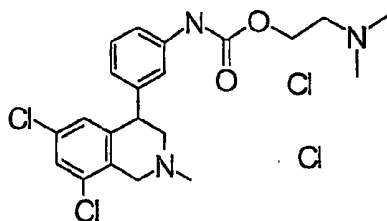
TABELL 10

Eksempel nr.	Struktur
196	

197	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)cc(Cl)c2C(=O)N3CCCCC3Cl</chem>
198	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)cc(Cl)c2C(=O)N(C)C</chem>
199	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)cc(Cl)c2C(=O)N(C)C</chem>
200	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)cc(Cl)c2C(=O)N3CCOCC3Cl</chem>
201	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)cc(Cl)c2C(=O)N3CCN(C)CC3ClCl</chem>

202	
203	

Eksempel 204: [3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyleter, hydroklorid



5

Under omrøring og argonatmosfære suspenderes 15 mg [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester hydroklorid (se Eksempel 151, Mellomprodukt 1) i 1,5 ml diklormetan og blandes med en oppløsning av 3 mg 2-dimetylaminoetanol i 0,5 ml diklormetan og omrøres i 6 timer. Etter henstand over natten tilsettes vann, diklormetan og mettet NaHCO₃-oppløsning og den organiske fasen fraskilles. Diklormetanfasen vaskes tre ganger med mettet NaHCO₃-oppløsning, tørkes med MgSO₄ og oppløsningsmiddelet fjernes i vakuum. Det derved oppnådde råproduktet renses på en preparativ HPLC. Produktfraksjonene inndampes og fordeles mellom eddikester og mettet NaHCO₃-oppløsning. Den organiske fasen fraskilles, tørkes med MgSO₄ og inndampes. Resten opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 5 mg av forbindelsen i overskriften.

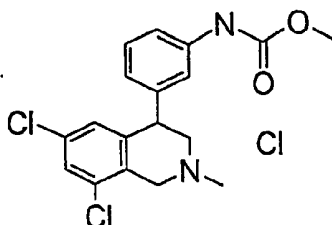
På analog måte fremstilles de tilsvarende isomerene [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyleter-hydroklorid og [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyleter-hydroklorid med utgangspunkt fra [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester-hydroklorid og [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-4-nitrofenylester-hydroklorid.

TABELL 11

Eksempel nr.	Struktur
205	
206	

10

Eksempel 207: [3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetyleter, hydroklorid

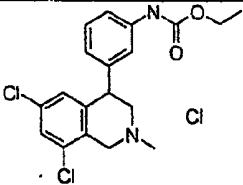
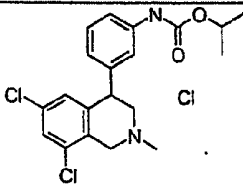
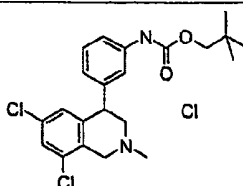


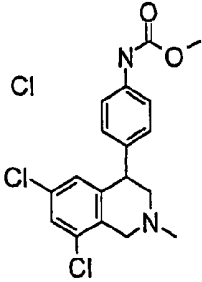
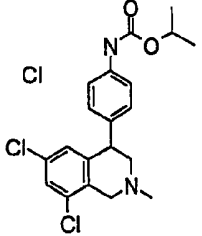
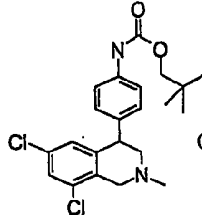
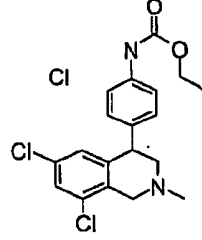
15 Under argonatmosfære fremlegges under omrøring 15 mg 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin (Eksempel 35) i 1,5 ml diklormetan og blandes med en oppløsning av 4,6 mg metylklorformat i 0,5 ml diklormetan. Etter 6 timers omrøring og henstand over natten tilsettes ytterligere 2,3 mg metylklorformat og det

omrøres i 5 timer. For opparbeidelsen befris det for oppløsningsmiddel, resten opptas i fortynnet HCl og frysetørkes, hvorved det oppnås 20 mg av forbindelsen i overskriften.

- 5 På analog måte kan de følgende karbamatene fremstilles med utgangspunkt fra de tilsvarende anilinenene 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin, hhv. 4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin.

TABELL 12:

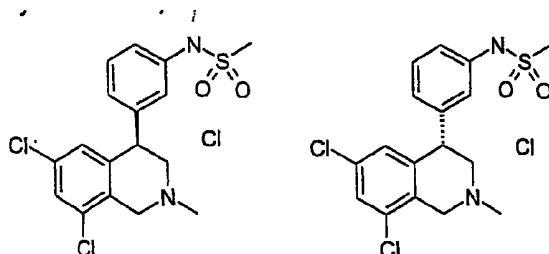
Eksempel nr.	Struktur
208	
209	
210	

211	
212	
213	
214	

Eksempel

215a: (+)-N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
5 metansulfonamid, hydroklorid;

215b: (-)-N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid, hydroklorid;



96 mg racemisk N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid (se Eksempel 83) adskilles på en kiral preparativ HPLC i enantiomerene.

5

Kiral søyle: Chiralpak AD 250 x 50 mm, 20 μ ;

Oppløsningsmiddel: Heptan:etanol:metanol: 10:1:1;

Strømningsrate: 50 ml/min.

- 10 De oppnådde enantiomerene oppløses i fortdynnet HCl og frysetørkes, hvorved det i hvert tilfelle oppnås 37 mg av tittelforbindelsen 215a og 215b. Enantiomerrenheten bestemmes på en kiral HPLC.

Kiral søyle: Chiralpak AD-H/31 250 x 4,6 mm;

- 15 Oppløsningsmiddel: Heptan:etanol:metanol: 10:1:1;

Strømningsrate: 1 ml/min.

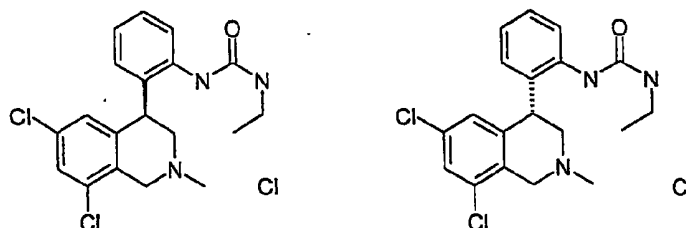
Rt(første eluerende enantiomer) = 6,84 min, 100% ee;

Rt(andre eluerende enantiomer) = 8,02 min, 100% ee;

- 20 **Eksempel**

216a: (+)-1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea, hydroklorid;

- 25 **216b: (-)-1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea, hydroklorid;**



316 mg racemisk 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea (Eksempelforbindelse 80) adskilles på en kiral preparativ HPLC i enantiomerene.

- 5 Kiral søyle: Chiralpak OD 250 x 50 mm; 20 μ ;
 Oppløsningsmiddel: Heptan:etanol:iso-propanol: 50:2:1; 0,3% dietylamin
 Strømningshastighet: 50 ml/min;

Enantiomerene underkastes separat en ytterligere rensing på en preparativ HPLC. De oppnådde produktene fordeles mellom mettet NaHCO₃-oppløsning og eddikester, den organiske fasen fraskilles, tørkes med MgSO₄ og befris for oppløsningsmiddel. Oppløsning av resten i fortynnet HCl og frysetørring gir 37 mg av den først eluerende og 58 mg av den andre eluerende enantiomer. Enantiomerrenheten bestemmes ved analytisk HPLC.

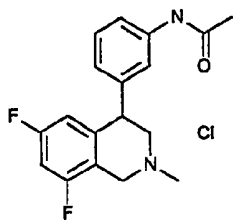
15

Kiral søyle: Chiralpak OD20, 250 x 4,6 mm;
 Oppløsningsmiddel: Heptan:etanol:iso-propanol: 50:2:1; 0,3% dietylamin
 Strømningshastighet: 1 ml/min;

Rt(først eluerende enantiomer) = 9,22 min, 100% ee;

20 Rt(andre eluerende enantiomer) = 9,96 min, 98% ee;

Eksempel 217: N-[3-(6,8-difluor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid, hydroklorid



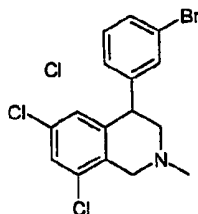
25 *Mellomprodukt 1:* 2,4-Difluorbenzylmetylamin

Med utgangspunkt fra 2,4-difluorbenzaldehyd kan 2,4-difluorbenzylmetylamin fremstilles på for fagmannen kjent måte (kfr. Eksempel 1, Mellomprodukt 1).

N-[3-(6,8-Difluor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid, hydroklorid

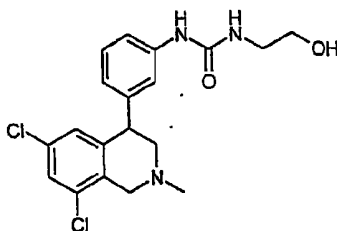
Med utgangspunkt fra N-(3-acetylfenyl)-acetamid og 2,4-difluorbenzylmetylamin (Mellomprodukt 1) kan forbindelsen i overskriften fremstilles ved
 5 syntesefremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1.

Eksempel 218: 4-(3-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, hydroklorid



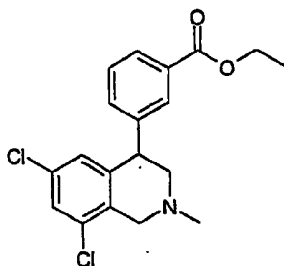
10 Med utgangspunkt fra 2,4-diklorbenzylmetylamin (se Eksempel 1) og 2-brom-1-(3-bromfenyl)-etanon som alkyleringsmiddel kan forbindelsen i overskriften fremstilles ved syntesefremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1.

15 **Eksempel 219: 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea**



509 mg (1 mmol) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
 karbaminsyre-4-nitrofenylester-hydroklorid (Eksempelforbindelse 151, Mellomprodukt
 20 1) oppløses i 15 ml abs. DMF og blandes ved 0°C med en oppløsning av 67,2 mg (1,1
 mmol) 2-aminoetanol i 10 ml DMF. Det omrøres i tre timer ved romtemperatur og
 befries deretter for oppløsningsmiddel i vakuum. Resten fordeles mellom eddikester og
 mettet NaHCO₃-oppløsning. Den organiske fasen fraskilles og den vandige ekstraheres
 ytterligere 2 ganger med eddikester. De forenede organiske fasene vaskes med mettet
 25 NaCl-oppløsning, tørkes med MgSO₄ og inndampes. Kromatografi på kiselgel
 (diklormetan/metanol) gir 265 mg av forbindelsen i overskriften.

Eksempel 220: **3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyreetyler;**



5 *Mellomprodukt 1:* *3-Acetylbenzoesyre*
fremstilles på for fagmannen kjent måte fra 3-acetylbenzonitril ved forsøpning av nitrilgruppen.

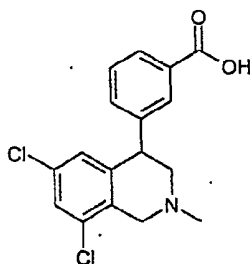
Mellomprodukt 2: *3-Acetylbenzoesyreetyler*
10 fremstilles fra Mellomprodukt 1 på for fagmannen kjent måte.

Mellomprodukt 3: *3-(2-Bromacetyl)-benzoesyreetyler*
syntetiseres analogt den i Eksempel 1, Mellomprodukt 2 beskrevne fremgangsmåte for 3-acetylbenzoesyreetyler (Mellomprodukt 2).

15

3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyreetyler
Analogt den under Eksempel 1 beskrevne syntesefremgangsmåten kan det med utgangspunkt fra 3-(2-bromacetyl)-benzoesyreetyler (Mellomprodukt 3) og 2,4-diklorbenzylmetylamin (Eksempel 1, Mellomprodukt 1) gås videre, hvorved det etter
20 alkyleringsreaksjon, reduksjon og ringslutningsreaksjon oppnås 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyreetyler.

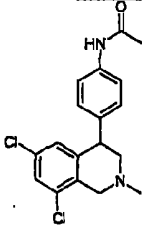
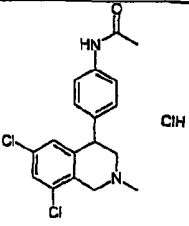
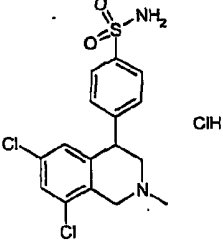
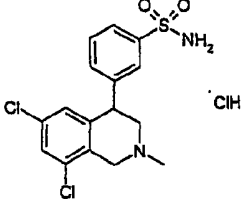
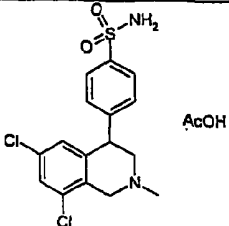
Eksempel 221: **3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyre**

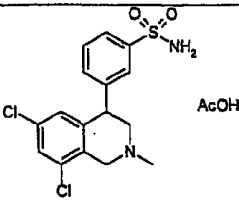
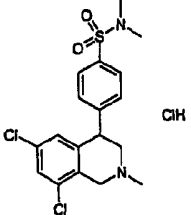
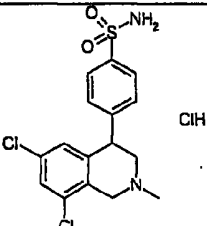
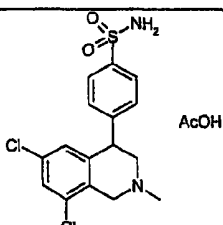
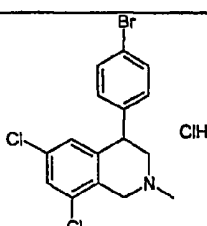
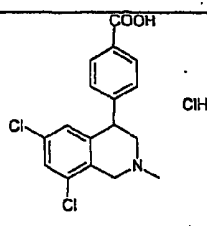


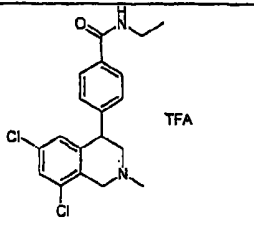
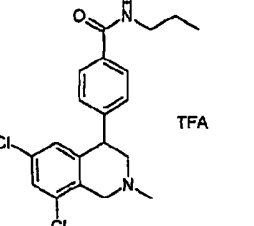
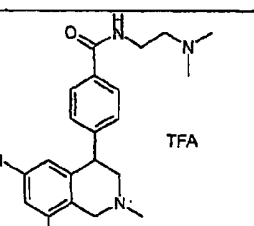
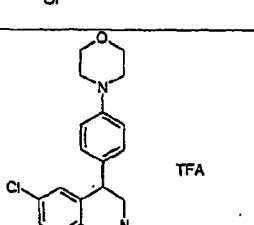
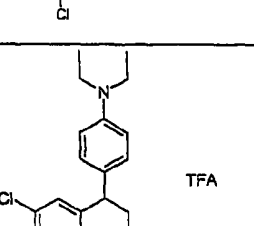
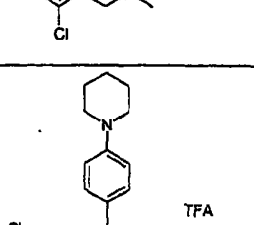
500 mg 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzoesyreetyler
(Eksempelforbindelse 220) oppløses i 15 ml metanol og blandes med 10 ml 2N KOH.
Etter 1 time ved 50°C inndampes i vakuum og resten fordeles mellom vann og eter.
Vannfasen innstilles med 2N HCl på en pH-verdi på ca. 6, og det dannede bunnfallet
5 frasuges. Tørring gir 304 mg av forbindelsen i overskriften som fargeløst fast stoff.

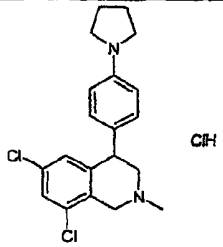
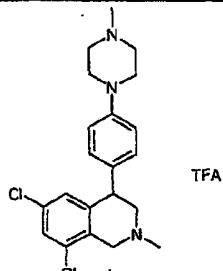
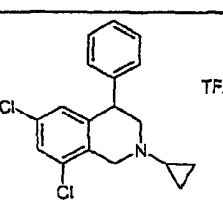
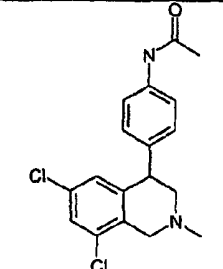
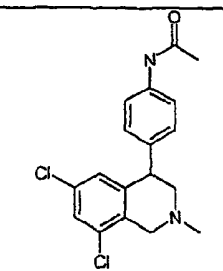
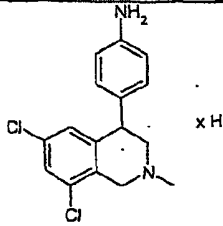
Analytiske data for eksemplforbindelsene 1 til 221:

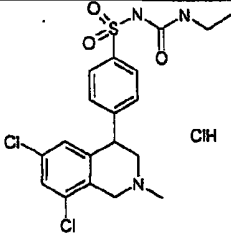
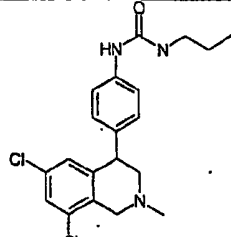
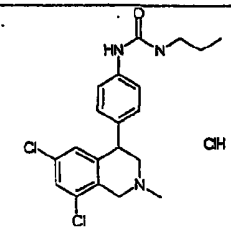
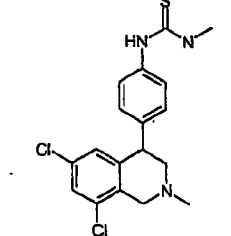
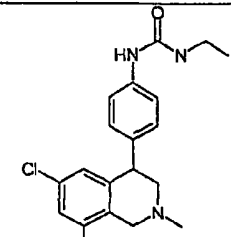
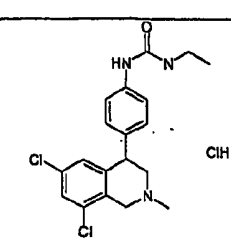
TABELL 13:

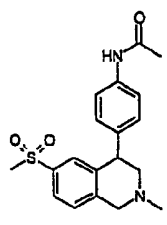
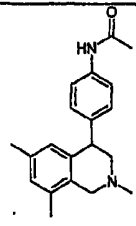
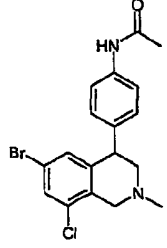
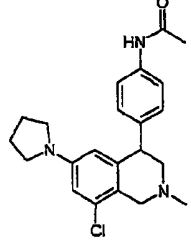
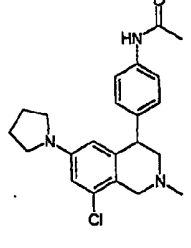
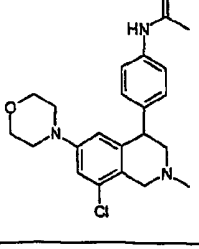
Eks.	Struktur	R _t (min)	Metode	MS, (M+H ⁺)	MS- metode	Bemerkning
1		1,60	B	349,1/350,1/ 351,0	ESI	Smp. 205-206 °C
1a		1,60	B	349,2/351,2	ESI	Smp. 125°C (dekomp.)
2a		3,63	A	371,3/373,3 412,3/414,3	ESI	(+)-Enantiomer
2b		3,67	A	371,3/373,3 412,3/414,3	ESI	(+)-Enantiomer
2c		3,66	A	371,1/373,1 412,1/414,1	ESI	(-)-Enantiomer

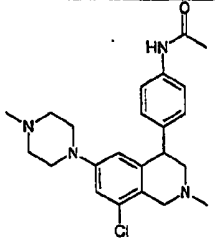
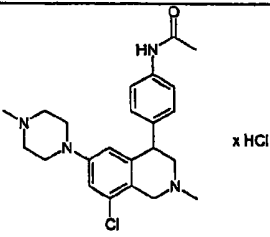
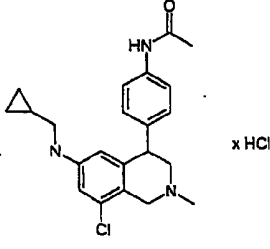
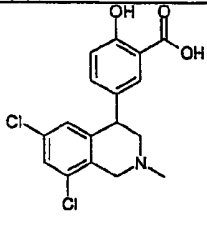
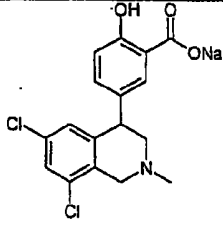
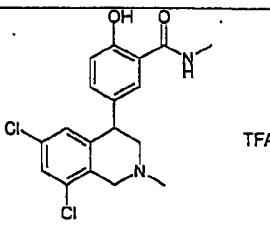
2d	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem> AcOH	1,56	B	371,1/373,1 412,1/414,1	ESI	(-)-Enantiomer
3	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2c3ccc(S(=O)(=O)N(C)C)cc3</chem> ClH	4,00	A	399,1/401,1	CI	
4a	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem> ClH	3,59	A	371,2/373,2 412,2/414,2	ESI	
4b	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3</chem> AcOH	1,58	B	371,0/372,0/ 373,0/373,9	ESI	
5	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2c3ccc(Br)cc3</chem> ClH	4,57	A	369,9/371,9/ 373,9	CI	
6	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2c3ccc(C(=O)O)cc3</chem> ClH	4,03	A	336,1/338,1	CI	

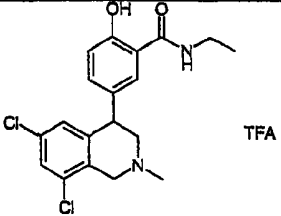
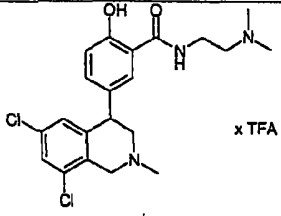
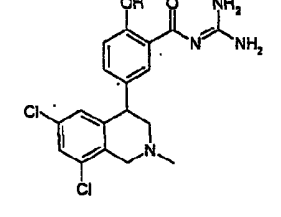
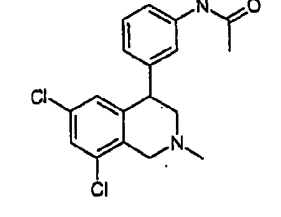
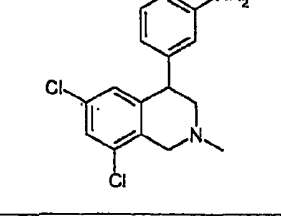
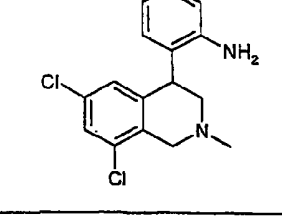
7		4,17	A	363,3/365,3	Cl
8		1,88	B	377,3/379,3	Cl
9		1,45	B	406,3/408,3	Cl
10		4,37	A	377.1/379,1	Cl
11		4,05	A	363,2/365,2	ESI
12		3,79	A	375,2/377,2	ESI

13	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)N3CCCC3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem> ClH	4,92	A	361,2/363,2	ESI	
14	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)N3CCCCC3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem> TFA	4,08	A	390,2/392,2	ESI	
15	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)N3CC3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem> TFA	4,80	A	318,2/320,2	Cl	
16a	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2CN(C)CCN2C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	1,61	B	349,1/350,1/ 351,1	ESI	(-)-Enantiomer
16b	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2CN(C)CCN2C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	1,61	B	349,1/350,1/ 351,1	ESI	(+)-Enantiomer
17	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)N3CCCC3)C4=CC=C(C=C4)N</chem> x HCl	0,91	B	307,1/309,0	ESI	

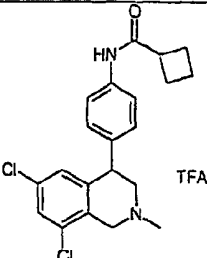
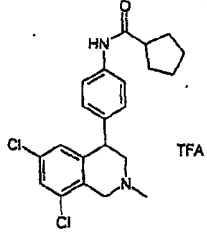
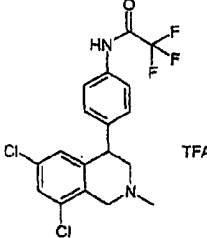
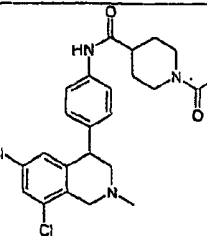
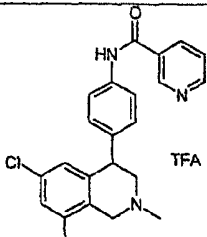
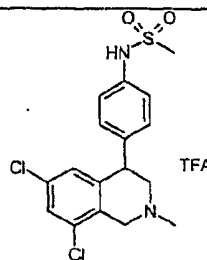
18	 ClH	1,63	B	442,0/444,0	ESI	
19	 ClH	4,00	A	392,2/394,2	ESI	
19a	 ClH	1,80	B	392,1/394,1	ESI	
20	 ClH	1,67	B	380,1/382,2	ESI	
21	 ClH	1,68	B	378,3/380,2	ESI	Smp. : 218-220 °C
21a	 ClH	1,68	B	378,1/379,1/ 380,1	ESI	

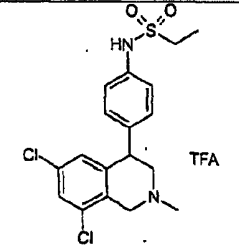
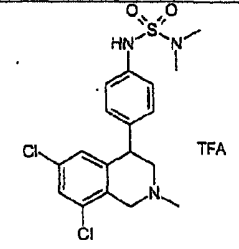
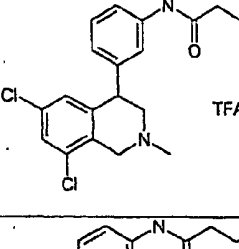
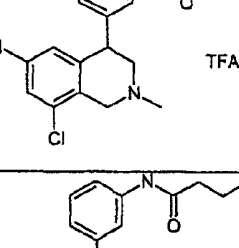
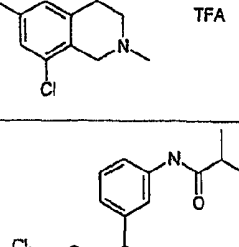
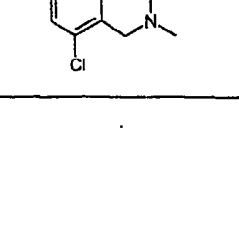
22		0,32	B	359,1 717,3/718,3/ 719,3	ESI	
23		1,60	B	309,2/310,1	ESI	
24		1,67	B	393,0/394,0/3 96,0/397,0	ESI	
25		1,85	B	384,1/386,1	ESI	
25a	 ClH	1,78	B	384,1/385,1/ 386,2	ESI	
26	 x TFA.	1,46	B	400,1/401,2/ 401,2	ESI	

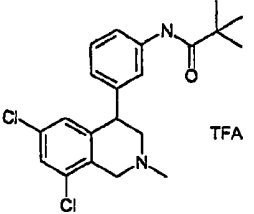
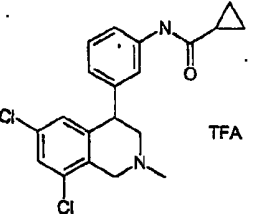
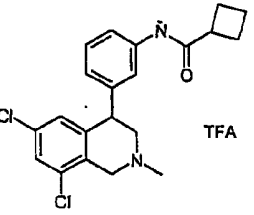
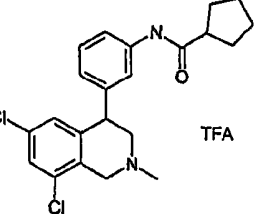
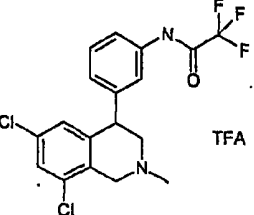
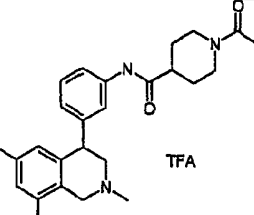
27		0,27	B	413,2/414,2/ 415,2	ESI
27a		0,25	B	413,2/414,2/ 415,2	ESI
28		1,65	B	384,2/385,2 386,2	ESI
29		1,67	B	352,0/353,0/ 354,0	ESI
29a		1,68	B	352,0/353,0/ 354,0	ESI
30		1,68	B	365,1/366,1/ 367,0/368,0	ESI

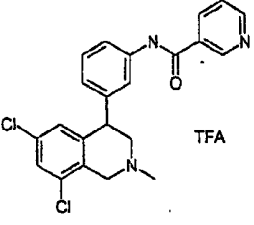
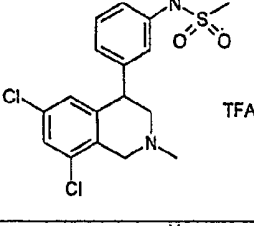
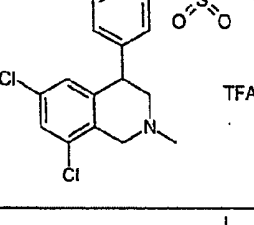
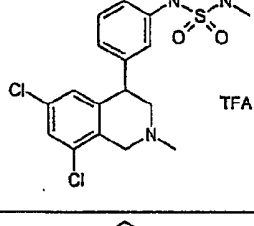
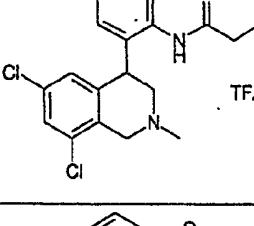
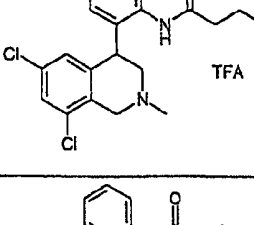
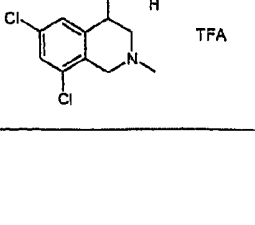
31	 TFA	1,79	B	379,1/380,1/ 381,1	ESI	
32	 x TFA	1,47	B	422,1/423,1/ 424,1/425,1	ESI	
33		1,46	B	393,1/394,1/ 395,1	ESI	
34		1,63	B	349,0/350,1/ 351,0	ESI	
35		1,17	B	307,0/308,1/ 309,1	ESI	
36		1,66	B	307,0/308,0/ 309,1	ESI	

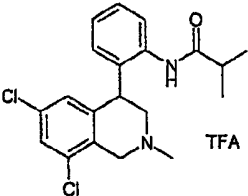
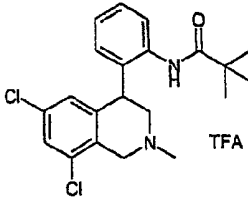
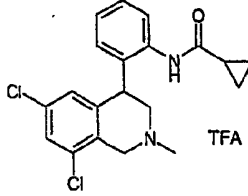
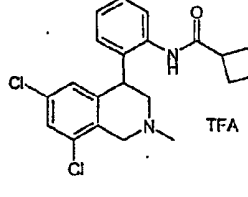
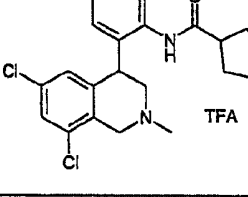
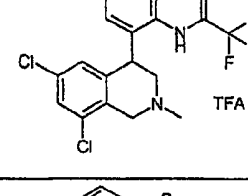
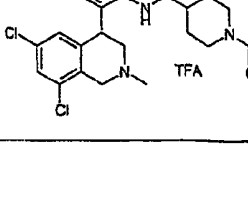
37	 TFA	2,35	C	363,3/365,3	ESI
38	 TFA	2,43	C	377,3/379,3	ESI
39	 TFA	2,49	C	391,3/393,3	ESI
40	 TFA	2,43	C	377,3/379,3	ESI
41	 TFA	2,48	C	391,3/393,3	ESI
42	 TFA	2,40	C	375,3/377,3	ESI

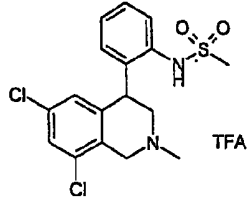
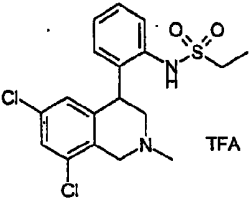
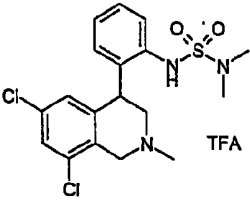
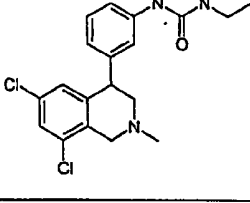
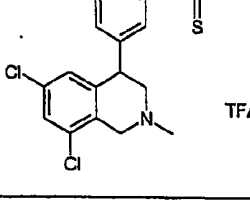
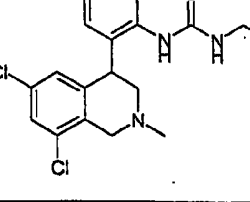
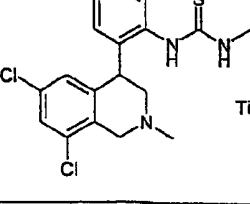
43	 TFA	2,45	C	389,3/391,3	ESI
44	 TFA	2,52	C	403,4/405,4	ESI
45	 TFA	2,49	C	403,2/404,2	ESI
46	 TFA	2,36	C	460,4/462,4	ESI
47	 TFA	2,35	C	412,2/414,3	ESI
48	 TFA	2,29	C	385,3/387,3	ESI

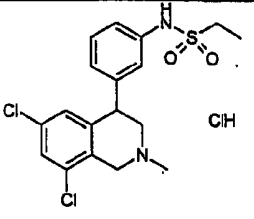
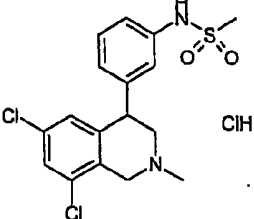
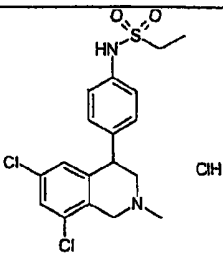
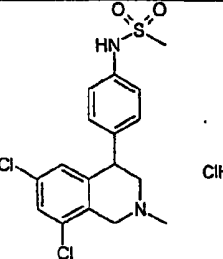
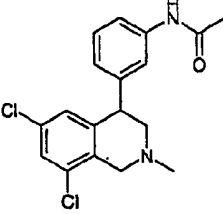
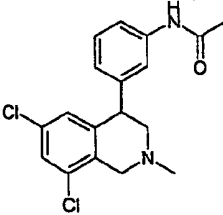
49		2,37	C	399,3/401,3	ESI
50		2,42	C	414,4/416,4	ESI
51		2,37	C	363,3/365,3	ESI
52		2,44	C	377,3/379,3	ESI
53		2,51	C	391,3/393,3	ESI
54		2,44	C	377,3/379,3	ESI

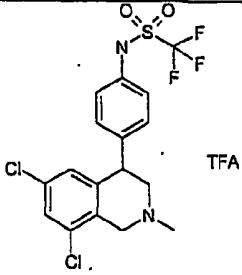
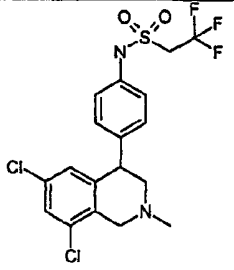
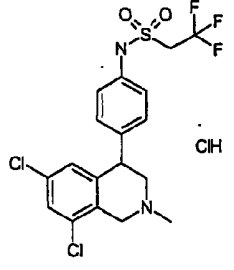
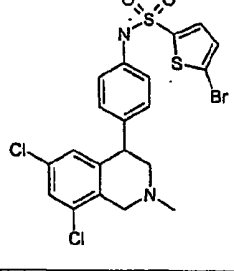
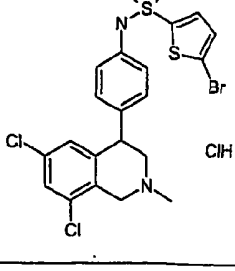
55	 TFA	2,49	C	391,3/393,3	ESI	
56	 TFA	2,41	C	375,3/377,3	ESI	
57	 TFA	2,47	C	389,3/391,3	ESI	
58	 TFA	2,52	C	403,4/405,4	ESI	
59	 TFA	2,48	C	403,2/404,2	ESI	
60	 TFA	2,34	C	460,4/462,4	ESI	

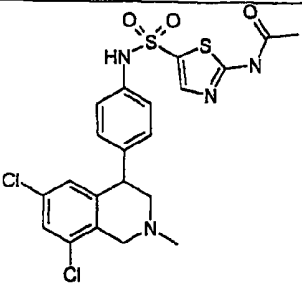
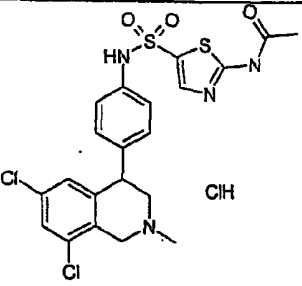
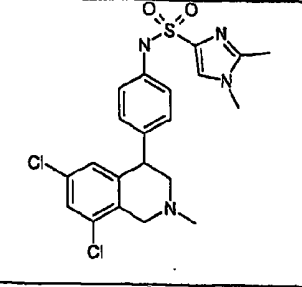
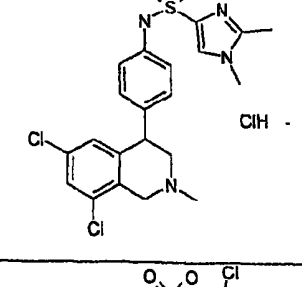
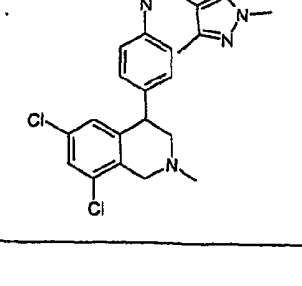
61	 TFA	2,36	C	412,2/414,3	ESI	
62	 TFA	2,32	C	385,3/387,3	ESI	
63	 TFA	2,38	C	399,3/401,3	ESI	
64	 TFA	2,41	C	414,4/416,4	ESI	
65	 TFA	2,30	C	363,3/365,3	ESI	
66	 TFA	2,41	C	377,3/379,3	ESI	
67	 TFA	2,52	C	391,3/393,3	ESI	

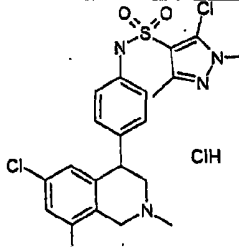
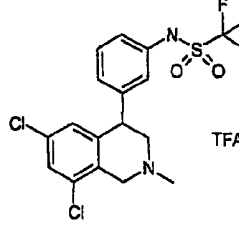
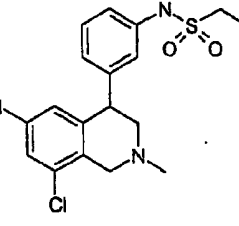
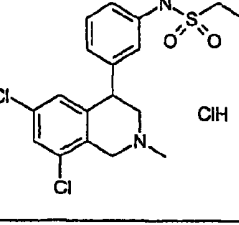
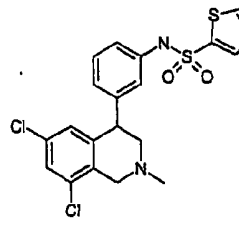
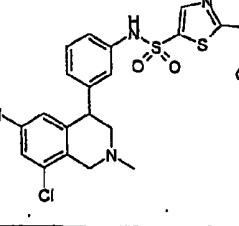
68		2,41	C	377,3/379,3	ESI	
69		2,45	C	391,3/393,3	ESI	
70		2,36	C	375,3/377,3	ESI	
71		2,44	C	389,3/391,3	ESI	
72		2,51	C	403,4/405,4	ESI	
73		2,70	C	403,2/404,2	ESI	
74		2,30	C	460,4/462,4	ESI	

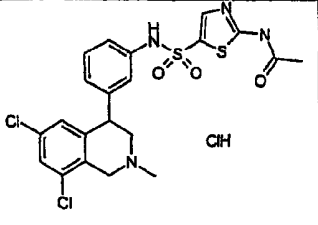
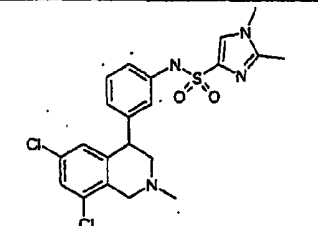
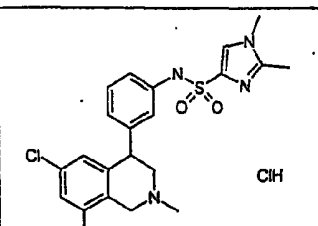
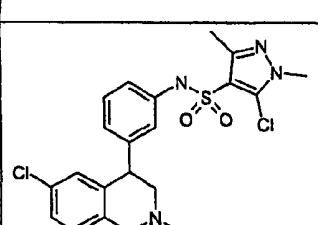
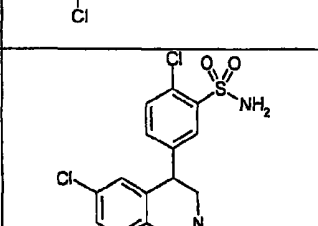
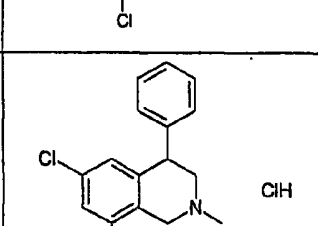
75	 TFA	2,41	C	385,3/387,3	ESI
76	 TFA	2,49	C	399,3/401,3	ESI
77	 TFA	2,55	C	414,4/416,4	ESI
78	 TFA	1,72	B	378,3/380,3	ESI
79	 TFA	1,74	B	380,3/382,3	ESI
80	 TFA	1,75	B	378,3/380,3	ESI
81	 TFA	1,68	B	380,3/382,3	ESI

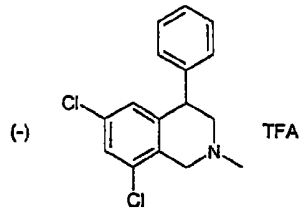
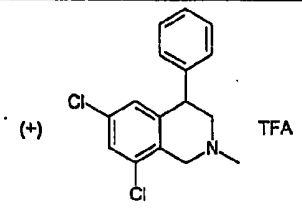
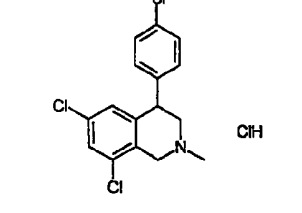
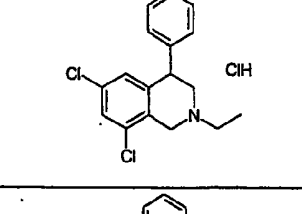
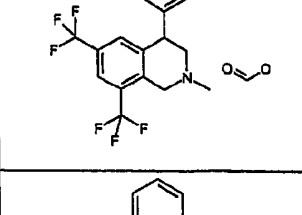
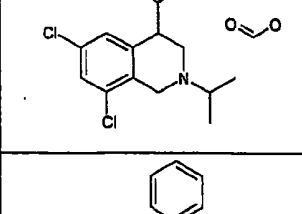
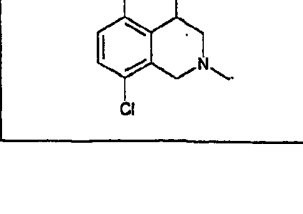
82		1,71	B	399,0/400,0/ 401,0/402,0/ 403,0	ESI	
83		1,66	B	385,0/386,0/ 387,0	ESI	
84		1,69	B	399,0/400,0/ 401,0/402,0	ESI	
85		1,64	B	385,0/386,0/ 387,0/388,0	ESI	
86a		1,64	B	349,3/351,3	ESI	(-) Enantiomer
86b		1,63	B	349,3/351,3	ESI	(+)-Enantiomer

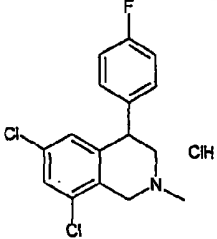
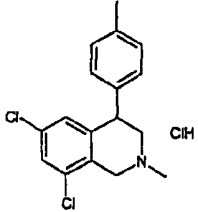
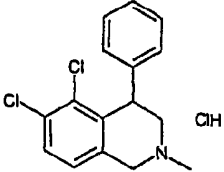
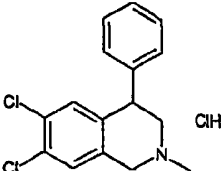
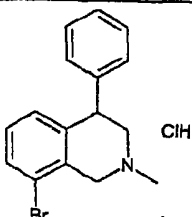
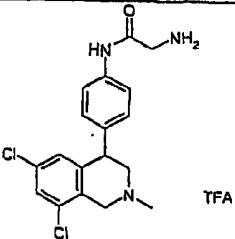
87	 TFA	1,97	B	439,0/441,1	ESI	
88	 Cl	1,83	B	453,0/455,0	ESI	
88a	 ClH	1,83	B	453,0/455,0	ESI	
89	 Cl	2,01	B	531,0/533,0/ 534,9	ESI	
89a	 ClH	2,02	B	531,0/533,0/ 534,9	ESI	

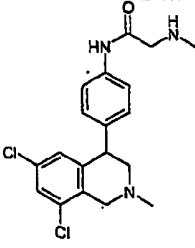
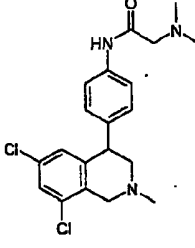
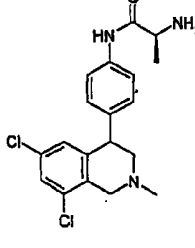
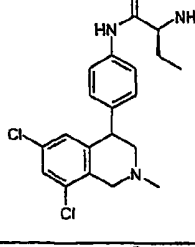
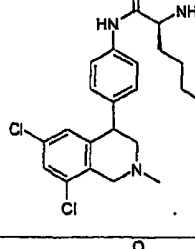
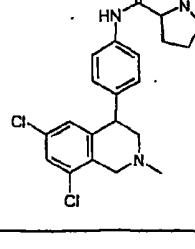
90		1,78	B	525,1/527,1	ESI
90a		1,79	B	525,1/527,1	ESI
91		1,63	B	465,1/467,1	ESI
91a		1,64	B	465,1/467,1	ESI
92		1,81	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI

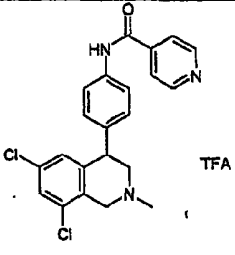
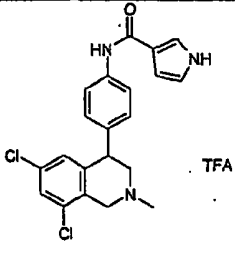
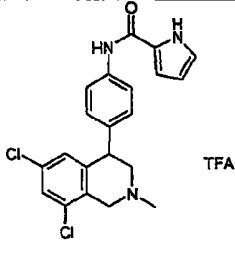
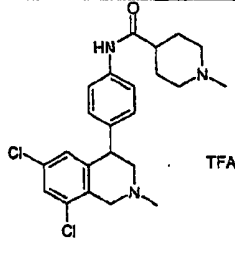
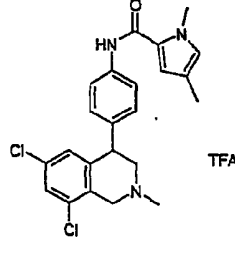
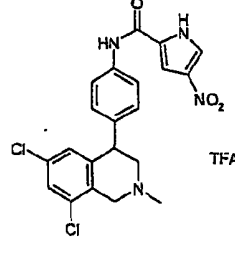
92a	 ClH	1,82	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	
93	 TFA	1,99	B	439,0/441,1	ESI	
94		1,87	B	453,0/455,0	ESI	
94a	 ClH	1,87	B	453,0/455,0	ESI	
95		2,01	B	531,0/533,0/ 535,0	ESI	
96		1,75	B	525,0/527,0	ESI	

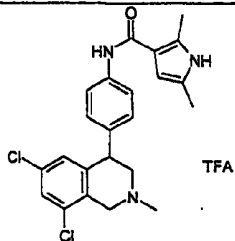
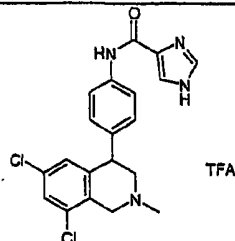
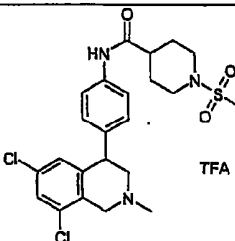
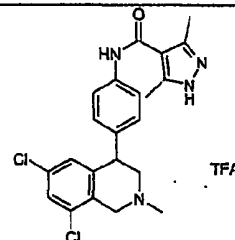
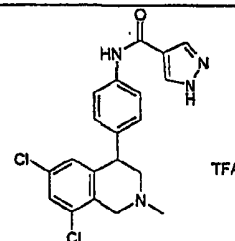
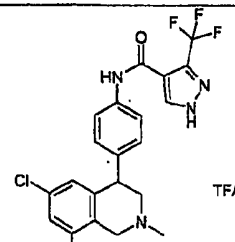
96a	 ClH	1,75	B	525,0/527,0	ESI	
97		1,66	B	465,0/467,0	ESI	
97a	 ClH	1,66	B	465,0/467,0	ESI	
98		1,81	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	
99				405,1/407,1	ESI	Smp. : 122 °C
100	 ClH	4,44	A	292,2/294,2	Cl	s. eks. 2 Mellom- produkt 4

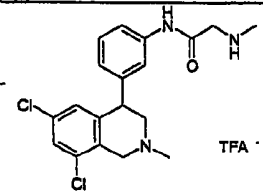
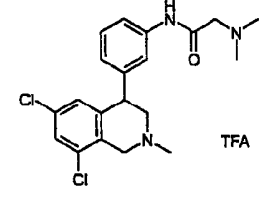
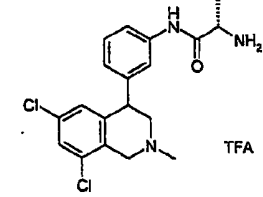
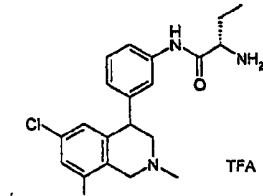
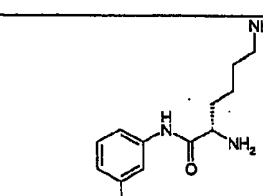
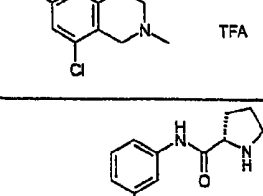
100a	 (-) TFA					s. eks. 2 Mellom- produkt 4a
100b	 (+) TFA					s. eks. 2 Mellom- Produkt 4b
101	 ClH	4,43	A	326,0/328,0	ESI	
102	 ClH	4,23	A	306,1/308,0	ESI	
103	 O=O	2,84	C	360,0	ESI	
104	 O=O	2,79	C	320,0/322,0	ESI	
105		2,64	C	291,9/293,9	ESI	

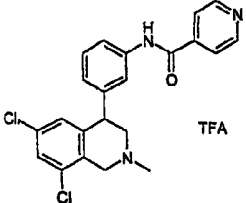
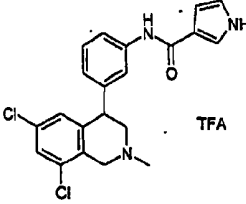
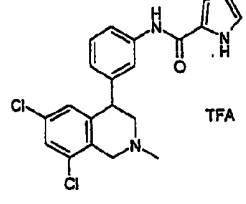
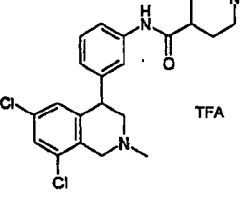
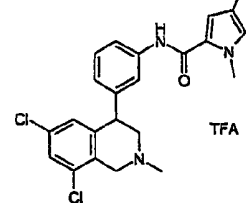
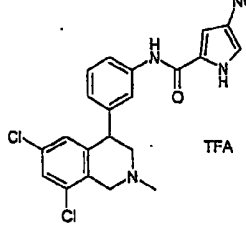
106	 <chem>CN1CC(C1c2cc(Cl)c(Cl)cc2)c3ccc(F)cc3</chem> ClH	4,26	A	310,0/312,0	ESI	
107	 <chem>CN1CC(C1c2cc(Cl)c(Cl)cc2)c3ccc(C)cc3</chem> ClH	4,43	A	306,1/308,1	ESI	
108	 <chem>CN1CC(C1c2cc(Cl)c(Cl)c(Cl)c2)c3ccccc3</chem> ClH	4,11	A	292,0/294,0	ESI	
109	 <chem>CN1CC(C1c2cc(Cl)c(Cl)cc2)c3ccccc3</chem> ClH	4,28	A	292,0/294,0	ESI	
110	 <chem>CN1CC(C1c2c3ccccc23c4ccccc4Br)c5ccccc5</chem> ClH	4,05	A	302,0/304	ESI	
111	 <chem>CN1CC(C1c2cc(Cl)c(Cl)cc2)c3ccc(NC(=O)N)cc3</chem> TFA	1,37	D	364,4/366,4	ESI	

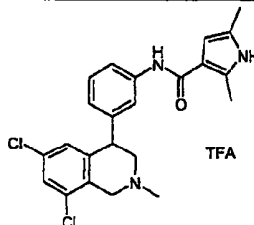
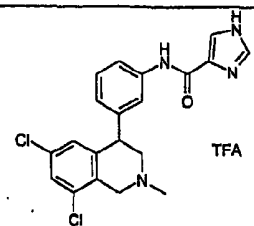
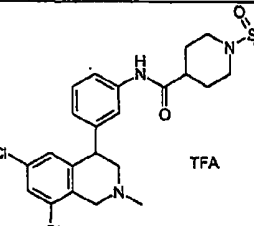
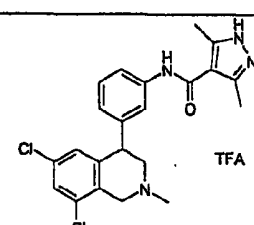
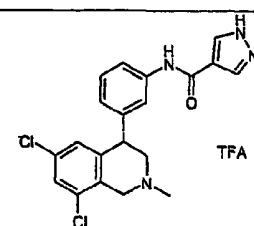
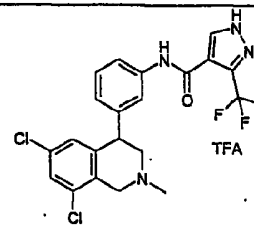
112	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	1,44	D	378,4/380,4	ESI
113	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	1,51	D	392,4/394,4	ESI
114	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	1,51	D	378,3/380,3	ESI
115	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	1,58	D	392,4/394,4	ESI
116	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	1,04	D	435,5/437,5	ESI
117	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	1,67	D	404,4/406,4	ESI

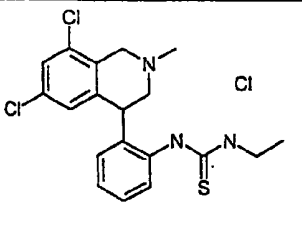
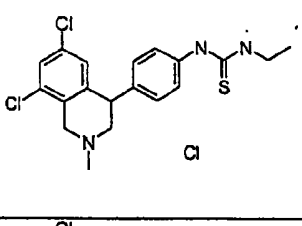
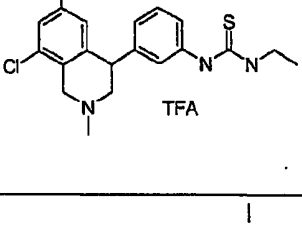
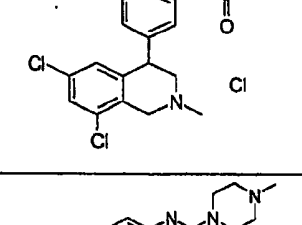
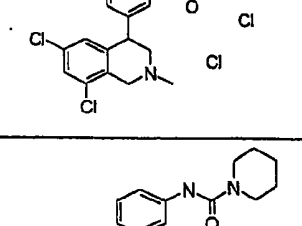
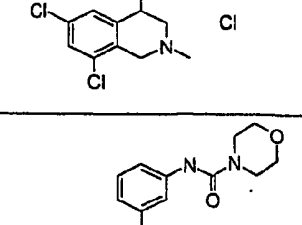
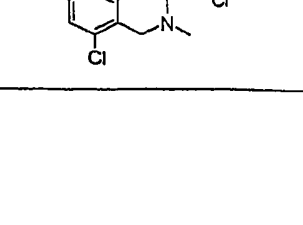
118	 TFA	2,08	D	412,3/414,3	ESI	
119	 TFA	2,27	D	400,4/402,4	ESI	
120	 TFA	2,37	D	400,4/402,4	ESI	
121	 TFA	1,54	D	432,5/434,5	ESI	
122	 TFA	1,70	D	428,5/430,5	ESI	
123	 TFA	2,55	D	445,4/447,4	ESI	

124	 <p>TFA</p>	2,43	D	428,5/430,5	ESI	
125	 <p>TFA</p>	1,88	D	401,4/403,4	ESI	
126	 <p>TFA</p>	2,31	D	496,5/498,5	ESI	
127	 <p>TFA</p>	2,14	D	429,4/431,4	ESI	
128	 <p>TFA</p>	2,07	D	401,4/403,4	ESI	
129	 <p>TFA</p>	2,44	D	469,4/471,4	ESI	

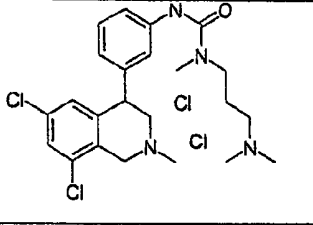
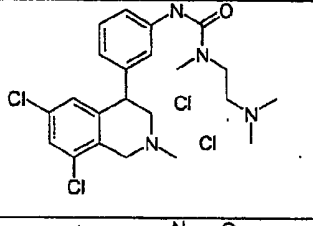
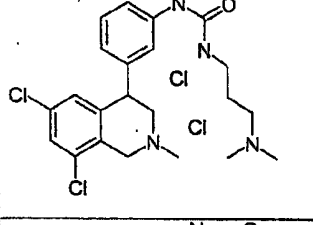
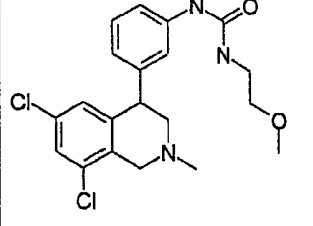
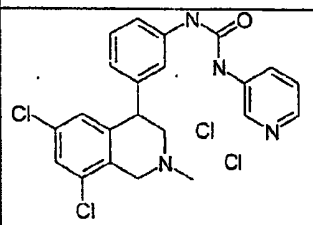
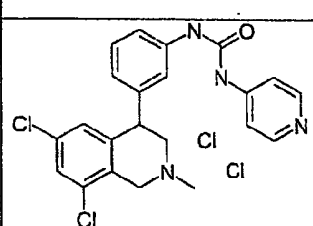
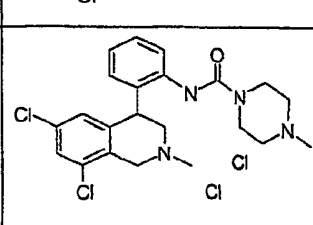
130		1,55	D	378,4/380,4	ESI	
131		1,52	D	392,4/394,4	ESI	
132		1,63	D	378,3/380,3	ESI	
133		1,64	D	392,4/394,4	ESI	
134		1,14	D	435,5/437,5	ESI	
135		1,62	D	404,4/406,4	ESI	

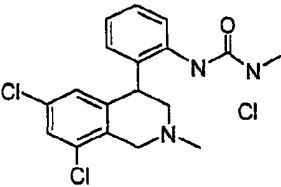
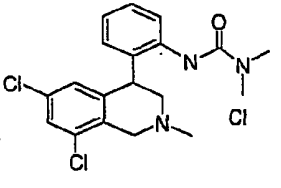
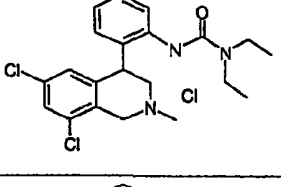
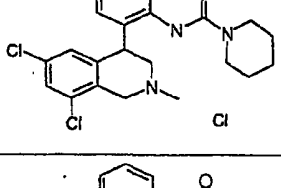
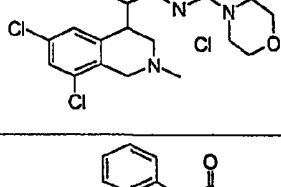
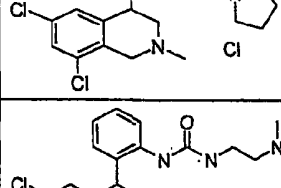
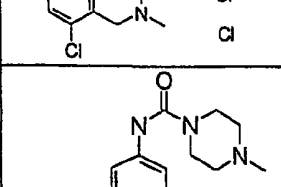
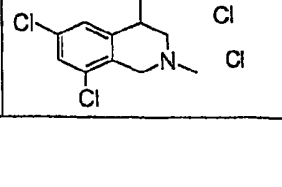
136	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3ccc(NC(=O)c4cccnc4)cc3</chem> TFA	2,16	D	412,3/414,3	ESI	
137	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3ccc(NC(=O)c4c[nH]c5c4)cc3</chem> TFA	2,31	D	400,4/402,4	ESI	
138	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3ccc(NC(=O)c4c[nH]c5c4)cc3</chem> TFA	2,41	D	400,4/402,4	ESI	
139	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3ccc(NC(=O)N4CCNCC4)cc3</chem> TFA	1,62	D	432,5/434,5	ESI	
140	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3ccc(NC(=O)c4c(C)[nH]c5c4)cc3</chem> TFA	1,75	D	428,5/430,5	ESI	
141	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)c(Cl)cc2Nc3ccc(NC(=O)c4c([N+](=O)[O-])[nH]c5c4)cc3</chem> TFA	2,54	D	445,4/447,4	ESI	

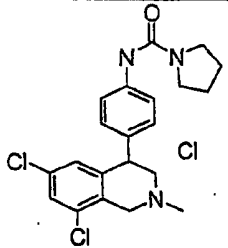
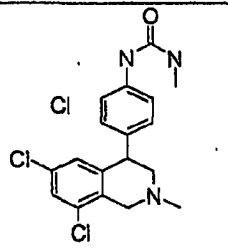
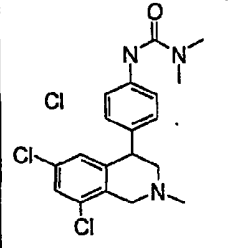
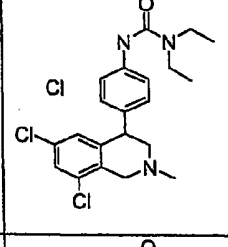
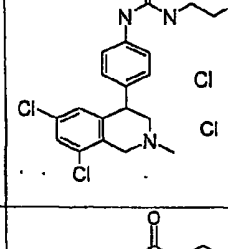
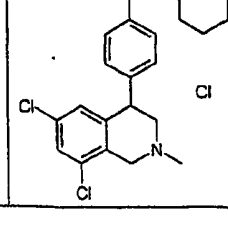
142		2,50	D	428,5/430,5	ESI	
143		1,95	D	401,4/403,4	ESI	
144		2,34	D	496,5/498,5	ESI	
145		2,31	D	429,4/431,4	ESI	
146		2,11	D	401,4/403,4	ESI	
147		2,48	D	469,4/471,4	ESI	

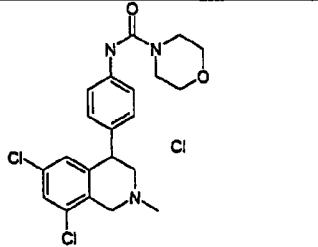
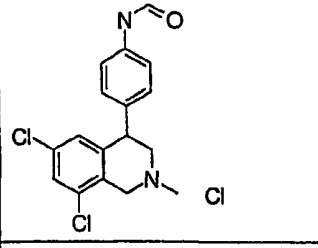
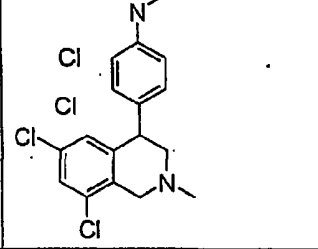
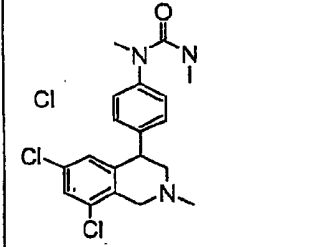
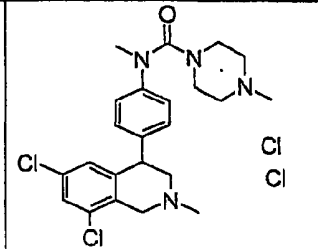
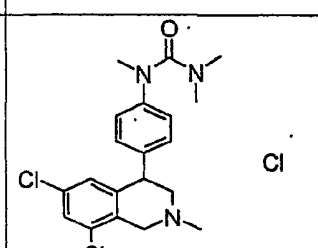
148		2,36	B	394,2	ESI	
149		2,35	B	394,2	ESI	
150		2,35	B	394,2	ESI	
151		2,15	B	378,2	ESI	
152		1,64	B	433,3	ESI	
153		2,56	B	418,3	ESI	
154		2,16	B	420,2	ESI	

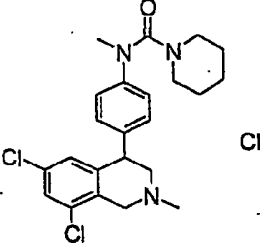
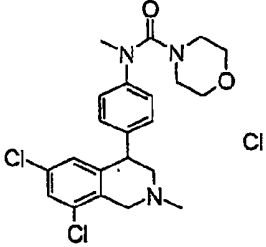
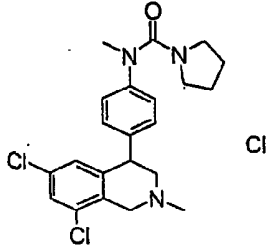
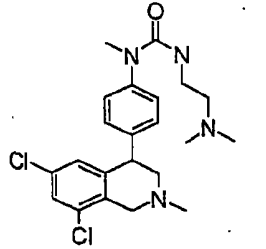
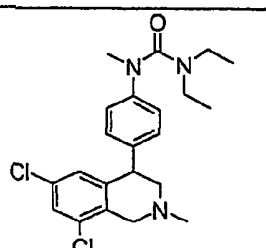
155		2,34	B	404,2	ESI
156		2,43	B	406,2	ESI
157		2,12	B	364,2	ESI
158		1,65	B	421,2	ESI
159		2,23	B	420,3	ESI
160		2,25	B	434,3	ESI
161		1,72	B	461,4	ESI

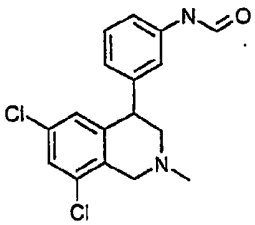
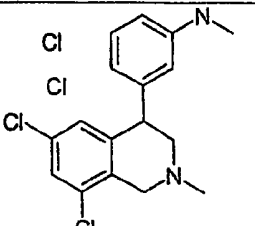
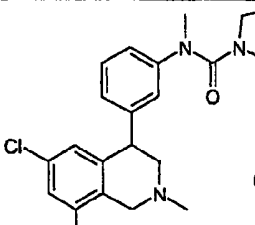
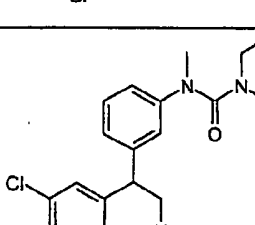
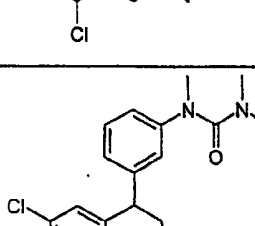
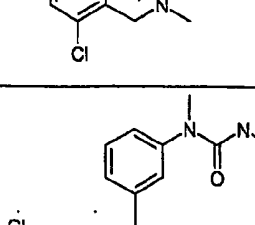
162		1,68	B	449,4	ESI	
163		1,62	B	435,3	ESI	
164		1,71	B	435,3	ESI	
165		2,21	B	408,3	ESI	
166		1,88	B	427,3	ESI	
167		1,80	B	427,3	ESI	
168		1,59	B	433,3	ESI	

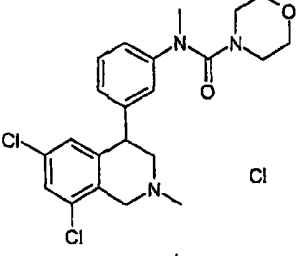
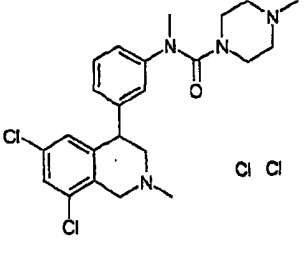
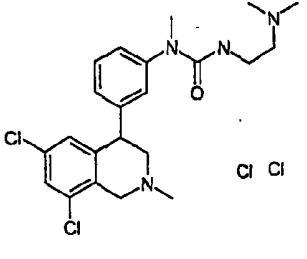
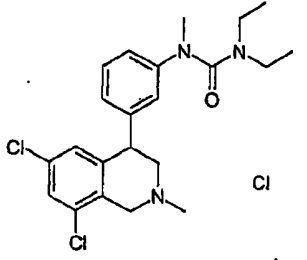
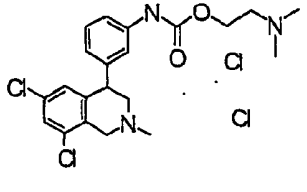
169		2,12	B	364,2	ESI	
170		2,12	B	378,2	ESI	
171		2,34	B	406,3	ESI	
172		2,44	B	418,3	ESI	
173		2,11	B	420,3	ESI	
174		2,25	B	404,3	ESI	
175		0,90	B	421,5	ESI	
176		1,52	B	433,3	ESI	

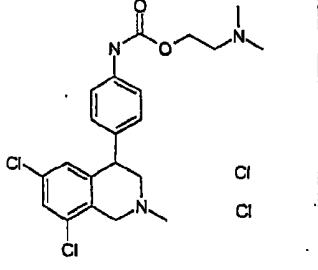
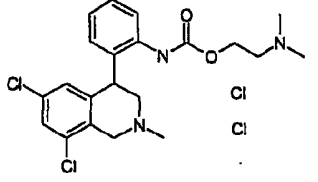
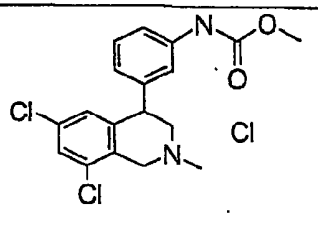
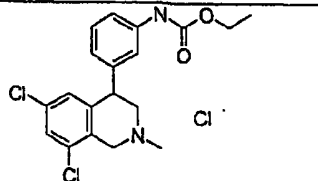
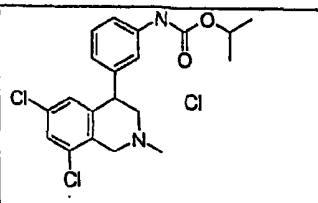
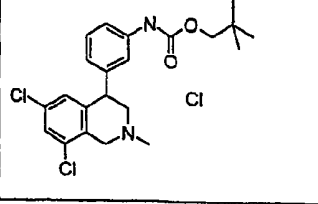
177		2,34	B	404,3	ESI	
178		2,11	B	364,2	ESI	
179		2,17	B	378,3	ESI	
180		2,51	B	406,3	ESI	
181		1,59	B	421,2	ESI	
182		2,47	B	418,2	ESI	

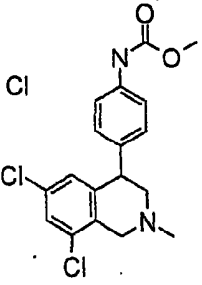
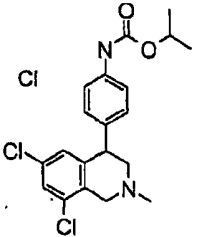
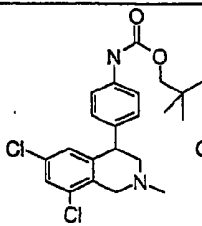
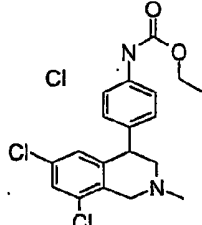
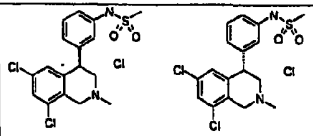
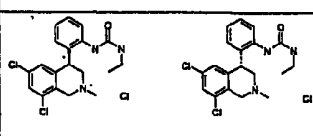
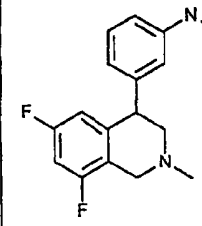
183		2,16	B	420,2	ESI
184		2,02	B	335,2	ESI
185		1,92	B	321,2	ESI
186		1,05	C	378,4	ESI
187		0,92	C	447,5	ESI
188		1,10	C	392,5	ESI

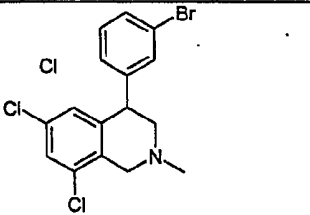
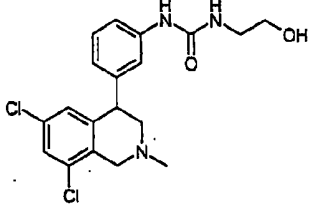
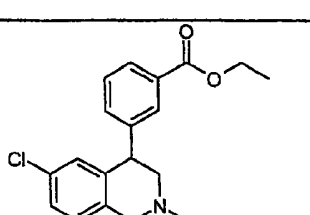
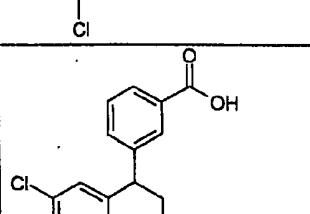
189		1,24	C	432,5	ESI	
190		1,10	C	434,5	ESI	
191		1,15	C	418,4	ESI	
192		0,93	C	435,4	ESI	
193		1,22	C	420,5	ESI	

194		2,04	C	335,4	ESI	
195		0,90	C	321,3	ESI	
196		2,48	B	418,3	ESI	
197		2,62	B	432,3	ESI	
198		2,32	B	392,3	ESI	
199		2,19	B	378,2	ESI	

200		2,16	B	434,3	ESI	
201		1,61	B	447,4	ESI	
202		1,59	B	435,3	ESI	
203		2,57	B	420,3	ESI	
204		1,71	B	422,2	ESI	

205		1,70	B	422,3	ESI	
206		1,68	B	422,3	ESI	
207		2,34	B	365,1	ESI	
208		1,18	C	379,4	ESI	
209		1,24	C	393,4	ESI	
210		1,38	C	421,5	ESI	

211		1,13	C	365,4	ESI	
212		1,26	C	393,4	ESI	
213		1,40	C	421,5	ESI	
214		1,20	C	379,4	ESI	
215a 215b				385,2	ESI	
216a 216b				378,1	ESI	
217		1,86	B	317,2	ESI	

218		1,27	C	370,2	ESI	
219		0,99	B1	394,1/396,2	ESI	
220		1,24	B1	364,1/366,1	ESI	
221		1,02	B1	336,1/338,1	ESI	

Farmakologiske data

5 Forsøksbeskrivelse:

Til denne testen ble gjenvinningen av det intracellulære pH-verdien (pH_i) som ved funksjonsdyktig NHE også setter inn under bikarbonat frie betingelser. For dette formålet ble pH_i bestemt med pH-følsomme fluorescensfargestoffet BCECF (Calbiocem, forstadiet BCECF-AM anvendes). Cellene ble først belagt med BCECF.

- 10 BCECF-fluorescensen ble bestemt i et "Ration Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) ved stimuleringsbølgelengder på 505 og 440 nm og en emisjonsbølgelengde på 535 nm og ved hjelp av kalibreringskuver omregnet til pH_i . Cellene ble innkubert allerede ved BCECF-belegging i NH_4Cl -buffer (pH 7,4) (NH_4Cl -buffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5

mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM hepes, 5 mM glukose, 1 mg/ml BSA; med 1 M NaOH innstilles en pH på 7,4). Den intracellulære surgjøringen ble indusert ved tilsats av 975 µl av en NH₄Cl-fri buffer (se nedenfor) til 25 µl porsjoner av de i NH₄Cl-bufferne innkuberte cellene. Den etterfølgende hastigheten for pH-gjenvinning

5 ble registrert ved NHE1 i to minutter, NHE2 i 5 minutter og ved NHE3 i tre minutter. For beregningen av den inhibitoriske potensen av de testede stoffene ble cellene først undersøkt i buffere hvorved en fullstendig, henholdsvis over hode ingen pH-gjenvinning fant sted. For fullstendig pH-gjenvinning (100%) ble cellene innkubert i Na⁺-holdig buffer (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM

10 Na₂HPO₄, 0,23 mM NaH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM glukose innstilt på pH 7,0 med 1M NaOH). For bestemmelsen av 0%-verdien ble cellene innkubert i Na⁺-fri buffer (133,8 mM kolinklorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM Na₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM glukose, med 1M NaOH innstilt på en pH på 7,0). Stoffene som skulle testes ble blandet i den Na⁺-holdige bufferen. Gjenvinningen

15 av den intracellulære pH-verdien ved hver testet konsentrasjon av et stoff ble uttrykket i prosent av den maksimale gjenvinningen. Fra prosentverdiene for pH-gjenvinning ble, ved hjelp av programmet Sigma-Plot IC₅₀-verdien for det aktuelle stoffet bestemt for de enkelte NHE-undertypene.

Resultater:**TABELL 14:**

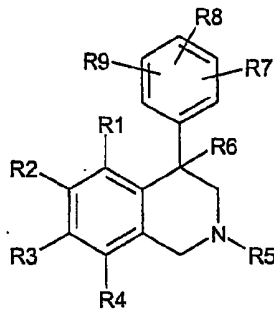
Eksempel	IC₅₀ (μM), (NHE3)	Eksempel	IC₅₀ (μM), (NHE3)
1a	0,075	119	0,682
2a	0,082	144	0,695
2b	0,026	146	0,024
6	0,670	153	0,602
7	0,250	183	0,597
10	1,000	199	0,252
17	0,049	207	0,186
21	0,814		
23	1,507		
24	0,340		
29	0,318		
36	0,274		
48	0,349		
51	0,215		
60	0,202		
64	0,507		
81	0,730		
87	0,418		
97	0,308		
113	0,279		

P a t e n t k r a v

1.

4-Fenyltetrahydroisokinoliner, k a r a k t e r i s e r t v e d

5 Formel I



hvor:

R₁, R₃ og R₄ uafhængig af hverandre er H, og

10 R₁, R₂, R₃ og R₄ uafhængig af hverandre betyr F, Cl, Br, I, CN, NO₂; OH, NH₂, C_aH_{2a+1}, C_{qq}H_{2qq-1}, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀, OCOR₁₀, COR₁₀ eller O_x-CH₂)_y-fenyl;

15 a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} betyr uafhængig af hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20 qq betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25 R₁₀ betyr H eller C_cH_{2c+1};

c betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

25

x betyr 0 eller 1;

y betyr 0, 1, 2, 3 eller 4;

hvorved fenylingen i gruppen $O_x-(CH_2)_y$ -fenyl er usubstituert eller substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CN, NO_2 ; OH, NH_2 eller C_dH_{2d+1} ;

5 d betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

10 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl;

eller

15 R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre $CONR_1R_2$ eller NR_1R_2 ;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_\pi H_{2\pi-1}$;

20 e betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

rr betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_\pi H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR_{13} ;

25 R13 betyr H eller C_fH_{2f+1} ;

f betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30 eller

35 R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminotyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

R11 og R12 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolinring;

5

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14 eller SO₂R14;

10

R14 betyr C_gH_{2g+1};

g betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O eller NR¹³,

15

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre –O_h-SO_j-R15, hvori

20

h betyr 0 eller 1;

j betyr 0, 1 eller 2;

R15 betyr C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} eller NR¹⁷R18;

25

k betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30

l betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1};

35

m betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR¹⁹;

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1} ;
n betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$, COR20 eller SO_2R20 ;

10 p betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

ss betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

R20 betyr C_qH_{2q+1} ;

15

q betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

20 hvorved i gruppene C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$ og C_qH_{2q+1} et eller
H-atomer kan være erstattet med F-atomer, og en eller
flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR21;

R21 betyr H eller C_rH_{2r+1} ,

r betyr 1, 2, 3 eller 4;

25

hvorved i C_rH_{2r+1} , et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, F, Cl, Br, I, C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$, OH, OC_tH_{2t+1} eller OCOR22;

30

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

dd betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$ og OC_tH_{2t+1} et
eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-Atomer;

5 R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre $-O_v-SO_w-R_{23}$;

v betyr 0 eller 1;

w betyr 0, 1 eller 2;

10

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, OH, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

15

mm betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} , $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

25

zz betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i C_zH_{2z+1} kan et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR27;

30

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

35

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO_{bb}R30;

5

R30 betyr H, C_{cc}H_{2cc+1}, C_{yy}H_{2yy-1}, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

10

R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1};

bb betyr 2 eller 3;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

yy betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

h betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

20

hvor i C_hH_{2h+1}, et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i gruppene C_{cc}H_{2cc+1} og C_{yy}H_{2yy-1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med NR31 og en CH₂ gruppe kan være erstattet med O;

25

R31 betyr H, C_{kk}H_{2kk+1}, COR65 eller SO₂R65;

kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

30

R65 betyr H, C_{xx}H_{2xx+1};

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

eller

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

5 som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituerter valgt fra gruppen bestående av F, Cl, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og COR72;

10

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

20

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, NH₂, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42 eller OCOR42,

25

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

ww betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

30

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller C(NH)NH₂;

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

35

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer, og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O

5 eller

R40 og R41 velges uafhængig af hverandre fra hydroksyetyl, N,N-dimethylaminoetyl, N,N-diethylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

10

eller

R40 og R41 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående af pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin,

15

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

20

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

hvorved imidlertid ikke to substituenten fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

25

og hvorved minst en av restene R7, R8 og R9 må være valgt fra gruppen bestående av $CONR_4OR_4$, $-O_vSO_wR_{23}$, NR_3COR_3 , NR_3CSR_3 og $NR_3SO_{bb}R_3$;

30

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

2.

Forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

35 v e d a t

R1, R3 og R4 uafhængig av hverandre betyr H, og

R1, R2, R3 og R4 uafhængig af hverandre betyr F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1}, cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀;

5 a og b betyr uafhængig af hverandre 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R₁₀ betyr H eller C_cH_{2c+1};

10 c betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

eller

15 R1, R2, R3 og R4 betyr uafhængig af hverandre 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl;

eller

20 R1, R2, R3 og R4 betyr uafhængig af hverandre CONR₁₁R₁₂ eller NR₁₁R₁₂;

20

R₁₁ og R₁₂ betyr uafhængig af hverandre H, C_eH_{2e+1}, C_πH_{2π-1};

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

25

πr betyr 3, 4, 5 eller 6,

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og C_πH_{2π-1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30

eller

R₁₁ og R₁₂ betyr uafhængig af hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

35

eller

R11 og R12 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

eller

5

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1};

10

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer ;

eller

15

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R15, hvorved

R15 betyr C_kH_{2k+1}, OC_lH_{2l+1} eller NR17R18;

20

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

l betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1}, hvori den til nitrogenbundne første CH₂-gruppen kan være erstattet med CO og den andre CH₂-gruppen med NR19;

30

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1};

35

n betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} ;

5

p betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_pH_{2p+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R6 betyr $H, C_sH_{2s+1}, OC_tH_{t+1}$ eller OCOR22;

10

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_sH_{2s+1} og OC_tH_{t+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

20

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H, SO_3H eller SO_2R23 ;

25

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}, C_{mm}H_{2mm-1}, OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4 eller 5,

mm betyr 3, 4, 5 eller 6,

30

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}, C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

35

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} , hvori den til nitrogenet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS og den andre CH_2 - med NR27;

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer være
erstattet med F-atomer;

5

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;
aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

10

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

eller

15

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller
NR32SO₂R30;

R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i
hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

20

R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1} ;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

25

h betyr 1, 2, 3 eller 4;

30

hvorved i C_hH_{2h+1} , et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-
atomer og i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan
være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være
erstattet med NR31 og en CH₂-gruppe kan være erstattet med O;

35

R31 betyr H, $C_{kk}H_{2kk+1}$, COR65 eller SO₂R65;
kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

R65 betyr H, $C_{xx}H_{2xx+1}$;

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5

eller

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaromat valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

10

som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

15

R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og COR72;

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

20

oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, NH₂, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42 eller OCOR42,

30

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

35

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

5 hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

10 R40 og R41 er uavhengig av hverandre valgt fra hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

15 R40 og R41 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

20

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

hvorved imidlertid ikke to substituenten fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

30

og hvorved minst en av restene R7, R8 eller R9 må være valgt fra gruppen bestående av $CONR_4OR_4$, $-O_vSO_wR_{23}$, $NR_{32}COR_{30}$, $NR_{32}CSR_{30}$ og $NR_{32}SO_{bb}R_{30}$;

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

35 3.

Forbindelser med Formel I ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t

R1, R3 og R4 uafhængig af hverandre betyr H, og
 R1, R2, R3 og R4 uafhængig af hverandre betyr F, Cl, Br, OH, NH₂, C_aH_{2a+1},
 cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1};

5

a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} uafhængig af hverandre betyr 1,
 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-
 atomer;

10

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uafhængig af hverandre NR₁₁R₁₂;

15

R₁₁ og R₁₂ betyr uafhængig af hverandre H, C_eH_{2e+1}, C_πH_{2π-1};

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

πr betyr 3, 4, 5 eller 6,

20

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og C_πH_{2π-1} et eller flere H-atomer kan
 være erstattet med F-atomer;

eller

25

R₁₁ og R₁₂ danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring
 valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin,
 piperazin og morfolin;

eller

30

R₁₁ og R₁₂ betyr uafhængig af hverandre COR₁₄, CSR₁₄, CONHR₁₄,
 CSNHR₁₄ eller SO₂R₁₄;

R₁₄ betyr C_gH_{2g+1};

35

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan
 være erstattet med F-atomer ;

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H , $\text{SO}_2\text{R}15$;

5

R15 betyr $\text{C}_k\text{H}_{2k+1}$ eller NR17R18;

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

10

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$;

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15

R5 betyr metyl eller trifluormetyl;

R6 betyr H;

20

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H eller $\text{SO}_2\text{R}23$;

R23 betyr $\text{C}_{nn}\text{H}_{2nn+1}$ eller NR25R26;

nn betyr 1, 2, 3, 4 eller 5,

25

hvorved i $\text{C}_{nn}\text{H}_{2nn+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller $\text{C}_z\text{H}_{2z+1}$, hvori den til nitrogenatomet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS og den andre CH_2 - med NR27;

30

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

35

hvorved i $\text{C}_z\text{H}_{2z+1}$ et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer;

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller H-atomer kan
være erstattet med F-atomer;

eller

10 R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller
NR32SO₂R30;

R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i
hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

15

R32 og R33 betyr H, metyl eller CF₃;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

20

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan
være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være
erstattet med NR31 og en CH₂ gruppe kan være erstattet med O;

25

R31 betyr H, metyl, etyl CF₃, CH₂CF₃, actyl, propionyl, metansulfonyl
eller etansulfonyl;

eller

30

R30 betyr pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl,
tiazolyl og oksazolyl, som er usubstituert eller substituert med inntil 3
substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, metyl, etyl,
trifluormetyl, NH₂, NHacetyl;

35

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, OH, NH₂, C_{cc}H_{2cc+1},
C_{ww}H_{2ww+1}, OC_{ff}H_{2ff+1}, NR40R41, CONR40R41, COOR42 eller OCOR42,

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

5 ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i gruppene C_{cc}H_{2cc+1}, C_{ww}H_{2ww-1} og OC_{ff}H_{2ff+1} et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

10 R40 og R41 betyr H, C_{tt}H_{2tt+1} eller C(NH)NH₂;

tt betyr 1, 2, 3 eller 4;

15 hvorved i gruppen C_{tt}H_{2tt+1} et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

eller

20 R40 og R41 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-
dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-
metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

25 R40 og R41 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en
pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

R42 betyr H eller C_{hh}H_{2hh+1};

30 hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen C_{hh}H_{2hh+1} et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

35 hvorved imidlertid ikke to substituenten fra gruppen R7, R8 og R9
samtidig kan være OH eller OCH₃

og hvorved minst en av restene R7, R8 eller R9 må være valgt fra gruppen bestående av CONR40R41, $-O_vSO_wR_{23}$, NR32COR30, NR32CSR30 og NR32SO_{bb}R30;

5 samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

4.

Forbindelser med Formel I ifølge kravene 1-3, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t

10

R1, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr H, og
R1, R2, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr F, Cl, Br, OH, NH₂, C_aH_{2a+1},
cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1};

15

a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} uavhengig av hverandre betyr 1,
2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-
atomer;

eller

20

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre NR11R12;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1}, C_{rr}H_{2rr-1};

25

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

rr betyr 3, 4, 5 eller 6,

30

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og C_{rr}H_{2rr-1} et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R11 og R12 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring
valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin,
piperazin og morfolin;

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO₂R14;

5

R14 betyr C_gH_{2g+1};

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

10

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R15;

15

R15 betyr C_kH_{2k+1} eller NR17R18;

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

20

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1};

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

R5 betyr metyl eller trifluormetyl;

R6 betyr H;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H eller SO₂R23;

30

R23 betyr C_{nn}H_{2nn+1} eller NR25R26;

nn betyr 1, 2, 3, 4 eller 5,

35

hvorved i C_{nn}H_{2nn+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} ,
hvor den til nitrogenbundne første CH_2 -gruppen er erstattet med
CO eller CS og den andre CH_2 - med NR27;

5 z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer være
erstattet med F-atomer;

10 R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

15 hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer;

eller

20 R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller
NR32SO₂R30;

R30 betyr H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i
hvilke ringer en CH_2 -gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

25 R32 og R33 betyr H, metyl eller CF_3 ;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

30 hvorved i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer
kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper
kan være erstattet med NR31 og en CH_2 -gruppe kan være erstattet
med O;

35 R31 betyr H, metyl, etyl, CF_3 , CH_2CF_3 , acetyl, propionyl, metansulfonyl
eller etansulfonyl;

eller

5 R30 betyr pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl, som usubstituert eller substituert med inntil 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, metyl, etyl, trifluormetyl, NH₂, NHacetyl;

10 eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, OH, NH₂, C_{ee}H_{2ee+1}, C_{ww}H_{2ww+1}, OC_{ff}H_{2ff+1}, NR40R41, CONR40R41, COOR42 eller OCOR42,

15 ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

20 hvorved i gruppene C_{ee}H_{2ee+1}, C_{ww}H_{2ww-1} og OC_{ff}H_{2ff+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, C_{tt}H_{2tt+1} eller C(NH)NH₂;

tt betyr 1, 2, 3 eller 4;

25 hvorved i gruppen C_{tt}H_{2tt+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

30 R40 og R41 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

35 R40 og R41 betyr sammen med N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

hvorved imidlertid ikke to substituenten fra gruppen R7, R8 og R9 samtidig kan være OH eller OCH_3

10

og hvorved minst en av restene R7, R8 eller R9 må være valgt fra gruppen bestående av $-O_vSO_wR_{23}$, NR32COR30, NR32CSR30 og NR32SO_{bb}R30;

15

samt deres farmasøytisk godtagbare salter og trifluoracetater.

5.

Forbindelse med Formel I, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen bestående av:

- 20 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
 4) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamid;
 25 5) 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 6) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)benzensyre;
 7) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid;
 8) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid;
 9) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-
 30 dimetylaminoetyl)-benzamid;
 10) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 11) [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-dietylamin;
 12) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-piperidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 13) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 35 14) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-metyl piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 15) 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
 16) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;

- 17) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-propylurea;
- 18) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 19) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 5 20) N-[4-(6-Metansulfonyl-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 21) N-[4-(2,6,8-Trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 22) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 10 23) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 24) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-morfolin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 25) N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metyl piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid;
- 15 26) N-{4-[8-Klor-6-(cyklopropylmetyl amino)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid;
- 27) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksybenzosyre;
- 28) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksy-N-
- 20 metylbenzamid;
- 29) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etyl-2-hidroksybenzamid;
- 30) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetyl aminoetyl)-2-hidroksybenzamid;
- 25 31) N-[5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksybenzoyl]-guanidin;
- 32) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 33) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 34) 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 30 35) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 36) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 37) Pentansyre-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 38) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 35 39) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;

- 40) Cyklopropankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 41) Cyklobutankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 42) Cyklopentankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 43) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 44) 1-Acetyl Piperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 45) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 46) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 47) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 48) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 49) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 50) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 20 51) Pentansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 52) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 53) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 25 54) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 55) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 56) Cyklopentankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 57) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 58) 1-Acetyl Piperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 59) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;

- 60) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 61) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 62) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 63) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 64) N-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 65) Pentansyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 66) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 67) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 68) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 69) Cyklobutankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 70) Cyklopentankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 71) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 72) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 73) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 25 74) Etansulfonsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 75) N',N'-dimetylamino-N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 30 76) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 77) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 78) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 79) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 35 80) N-{5-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;

- 81) N-{5-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 82) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 83) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 84) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsylre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 85) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 86) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 87) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 88) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 89) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 90) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 91) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 92) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 25 93) 2-Klor-5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 94) 2-Metyl-4-fenyl-6,8-bis-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 95) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 30 96) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 97) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 98) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 35 99) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;

- 100) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 101) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 102) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 103) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 104) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 105) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 106) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 107) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 108) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 109) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 110) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 111) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 112) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 113) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 114) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 30 115) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 116) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 35 117) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;

- 118) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 119) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 120) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 121) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 122) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 123) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 124) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 125) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 126) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 127) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 128) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 129) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 130) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 131) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 132) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 30 133) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 134) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 135) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 136) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 137) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 138) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 139) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 140) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 141) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 142) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 143) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 10 144) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 145) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metyl piperidin-4-yl)-urea;
- 15 146) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminopropyl)-1-metylurea;
- 147) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 148) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminopropyl)-urea;
- 20 149) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 150) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 25 151) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 152) 4-Metyl piperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 153) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 30 154) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 155) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 156) Piperidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 157) Morfolin-4-karboksylsyre.[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 158) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 159) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 5 160) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 161) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 162) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 10 163) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 164) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 165) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 15 166) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 167) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 168) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 20 169) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 170) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 171) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 25 172) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 173) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 174) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 30 175) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 176) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 35 177) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dietyl-1-metylurea;
- 178) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;

- 179) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamín;
- 180) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 181) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 5 182) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 183) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 10 184) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 185) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 186) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 15 187) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dimetyl-1-metylurea;
- 188) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 20 189) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 190) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 191) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetylester;
- 25 192) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreetylester;
- 193) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreisopropylester;
- 30 194) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]karbaminsyre-2,2-dimetylpropylester;
- 195) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetylester;
- 196) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreisopropylester;
- 35 197) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2,2-dimetylpropylester;

- 198) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
karbaminsyreetyler; ester;
- 199) (R)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid;
- 5 200) (S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid;
- 201) (R)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
etylurea;
- 202) (S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 10 203) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 204) 4-(3-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 205) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-
hydroksyetyl)-urea;
- 206) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
15 benzosyreetyler; ester;
- 207) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]benzosyre

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

20 6.

Forbindelse med Formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den er valgt fra gruppen bestående av:

- 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 25 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid,
- 4) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-
metyltiourea;
- 5) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 30 6) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
acetamid;
- 7) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 8) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 9) 1-Acetyl piperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-
35 tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid;

- 11) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 12) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 5 13) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 14) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 15) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 16) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 17) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 18) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 15 19) 1-Acetyl piperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 21) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 20 22) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 23) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 24) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 25) 1-Acetyl piperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 26) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 27) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 30 28) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 29) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 30) N-{5-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 35 31) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 32) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 33) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 5 34) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 35) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylamoacetamid;
- 36) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 37) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 38) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 39) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 40) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 41) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylamoacetamid;
- 20 42) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylamoacetamid;
- 43) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 25 44) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 45) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 46) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 47) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 48) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 49) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 50) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 51) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 5 52) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 53) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 54) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 55) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 56) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 57) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 15 58) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 59) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 60) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 20 61) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-urea;
- 62) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminoethyl)-1-metylurea;
- 25 63) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 64) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminoethyl)-urea;
- 65) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 30 66) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 67) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 35 68) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 69) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;

- 70) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 71) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 72) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 73) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 74) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 75) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 10 76) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 77) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 78) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 15 79) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 80) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 81) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 20 82) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 83) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 25 84) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 85) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 86) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 30 87) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetyler;
- 88) (R eller S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 35 89) (R eller S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;

90) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea;

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

5

7.

Anvendelse av en forbindelse med Formel I samt farmasøytisk akseptable salter derav for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer som kan påvirkes ved inhiberingen av natrium-proton-veksler undertype III (NHE3), hvori:

10

R1, R2, R3 og R4 uavhengig av hverandre betyr H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1}, C_{qq}H_{2qq-1}, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀, OCOR₁₀, COR₁₀ eller O_x-(CH₂)_y-fenyl;

15

a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

qq betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R₁₀ betyr H eller C_cH_{2c+1};

25

c betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

x betyr 0 eller 1;

y betyr 0, 1, 2, 3 eller 4;

30

hvorved fenylingen i gruppen O_x-(CH₂)_y-fenyl er usubstituert eller substituert med 1-3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CN, NO₂; OH, NH₂ eller C_dH_{2d+1};

35

d betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl,

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre CONR11R12 eller NR11R12;

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_{\pi}H_{2\pi-1}$;

e betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

π betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_{\pi}H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR13;

R13 betyr H eller C_fH_{2f+1} ;

f betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

R11 og R12 danner sammen med N-atomet som de er bundet til den pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolinring;

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1};

5 g betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O eller NR¹³,

eller

10

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre –O_h-SO_j-R15, hvorved

h betyr 0 eller 1;

15

j betyr 0, 1 eller 2;

R15 betyr C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} eller NR17R18;

k betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvori et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

l betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1};

25

m betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere CH₂-grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR19;

30

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1};

n betyr 1, 2, 3 eller 4;

35

hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$, COR20 eller SO_2R20 ;

p betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

5 ss betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i C_pH_{2p+1} og $C_{ss}H_{2ss-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R20 betyr C_qH_{2q+1} ;

10

q betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i C_qH_{2q+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer, og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O eller NR21;

15

R21 betyr H eller C_rH_{2r+1} ,

r betyr 1, 2, 3 eller 4;

20

hvorved i C_rH_{2r+1} , et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, F, Cl, Br, I, C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$, OH, OC_tH_{2t+1} eller OCOR22;

25

s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

dd betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved i C_sH_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd-1}$ og OC_tH_{2t+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

30

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

35

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre $-O_v-SO_w-R_{23}$;

v betyr 0 eller 1;

5 w betyr 0, 1 eller 2;

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, OH, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

10 mm betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15 R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN eller C_zH_{2z+1} , $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

20 zz betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og

i C_zH_{2z+1} kan et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer og en eller flere CH_2 -grupper kan være erstattet med O, CO, CS eller NR27;

25

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

30

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO_{bb}R30;

R30 betyr H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH_2 -gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

5 R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1} ;

bb betyr 2 eller 3;

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

10

yy betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

h betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8,

15

hvor i C_hH_{2h+1} , et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere (CH_2) -grupper kan være erstattet med NR31 og en (CH_2) -gruppe kan være erstattet med O;

20

R31 betyr H, $C_{kk}H_{2kk+1}$, COR65 eller SO_2R65 ;

kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

25

hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

R65 betyr H, $C_{xx}H_{2xx+1}$;

30

xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaryl valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituent
valgt fra gruppen bestående av F, Cl, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

5 R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og
COR72;

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

10 oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7 eller 8;

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller
flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, NH_2 ,
 $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42
20 eller OCOR42,

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

ww betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

25

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

30

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer, og en eller flere CH_2 -grupper kan være
35 erstattet med O

eller

R40 og R41 er valgt uafhængig af hverandre fra hydroksyetyl, N,N-dimethylaminoetyl, N,N-diethylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

5

eller

R40 og R41 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående af pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

10

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

15

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

8.

20 Anvendelse ifølge krav 7, hvorved det anvendes forbindelser med Formel I hvori:

R1, R2, R3 og R4 uafhængig af hverandre betyr H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1}, cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀;

25

a og b betyr uafhængig af hverandre 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R10 betyr H eller C_cH_{2c+1};

c betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

30

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uafhængig af hverandre 5- eller 6-leddet heteroaryl, valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl;

35

eller

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre CONR11R12 eller NR11R12;

5 R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre H, C_eH_{2e+1}, C_πH_{2π-1};

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

π betyr 3, 4, 5 eller 6,

10

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og C_πH_{2π-1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

15

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dimetylaminoetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

20

eller

R11 og R12 betyr sammen med N-atomet de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

25

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1};

30

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R₁₅, hvorved

R15 betyr C_kH_{2k+1} , OC_lH_{2l+1} eller NR17R18;

5 k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

l betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

10 R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1} , hvorved den til nitrogenet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO og den andre CH_2 -gruppen med NR19;

15 m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R19 betyr H eller C_nH_{2n+1} ;

20 n betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_nH_{2n+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$;

25 p betyr 1, 2, 3 eller 4,

ss betyr 3, 4, 5 eller 6,

30 hvorved i C_pH_{2p+1} og $C_{ss}H_{2ss-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R6 betyr H, C_sH_{2s+1} , OC_tH_{2t+1} eller OCOR22;

35 s og t betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_sH_{2s+1} og OC_tH_{2t+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R22 betyr C_uH_{2u+1} ;

5

u betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i C_uH_{2u+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

10

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H eller SO_2R23 ;

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ eller NR25R26;

15

nn og pp betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3, 4 eller 5,

mm betyr 3, 4, 5 eller 6,

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ og $OC_{pp}H_{2pp+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

20

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN, C_zH_{2z+1} , hvorved den til nitrogenet bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS, og den andre CH_2 - med NR27;

25

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer;

30

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

35

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO₂R30;

5 R30 betyr H, OH, C_{cc}H_{2cc+1}, C_{yy}H_{2yy-1}, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH₂-gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

R32 og R33 betyr uavhengig av hverandre H eller C_hH_{2h+1};

10 cc betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

yy betyr 3, 4, 5 eller 6;

h betyr 1, 2, 3 eller 4;

15 hvorved i C_hH_{2h+1}, et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og i gruppene C_{cc}H_{2cc+1} og C_{yy}H_{2yy-1} kan et eller flere H-atomer være erstattet med F-atomer og en eller flere (CH₂)-grupper kan være erstattet med NR31 og en (CH₂)-gruppe kan være erstattet med O;

20

R31 betyr H, C_{kk}H_{2kk+1}, COR65 eller SO₂R65;

kk betyr 1, 2, 3 eller 4;

25 hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer,

R65 betyr H, C_{xx}H_{2xx+1};

30 xx betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35 R30 betyr en 5- eller 6-leddet heteroaromat valgt fra gruppen bestående av pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, tiazolyl og oksazolyl,

som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituent
valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

5 R70 og R71 betyr uavhengig av hverandre H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ og
COR72;

R72 betyr H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

10 oo, uu og vv betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppene $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ eller $C_{vv}H_{2vv+1}$ et eller
flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15 eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, NH_2 ,
 $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42
eller OCOR42;

20

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

25

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-
atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

30

tt betyr 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være
erstattet med F-atomer;

35

eller

R40 og R41 er uafhængig af hverandre valgt fra hydroksyetyl, N,N-dimethylaminoetyl, N,N-diethylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

5 eller

R40 og R41 betyr sammen ned N-atomet hvortil de er bundet en ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

10

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

15

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer.

9.

Anvendelse ifølge krav 7, hvorved det anvendes forbindelser av Formel I hvori:

20

R1, R2, R3 og R4 uafhængig av hverandre betyr H, F, Cl, Br, OH, NH_2 , C_aH_{2a+1} , cykloalkyl med 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, OC_bH_{2b+1} ;

25

a og b i gruppene C_aH_{2a+1} og OC_bH_{2b+1} betyr uafhængig av hverandre 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

30

R1, R2, R3 og R4 betyr uafhængig av hverandre NR11R12;

R11 og R12 betyr uafhængig av hverandre H, C_eH_{2e+1} , $C_{rr}H_{2r-1}$;

35

e betyr 1, 2, 3 eller 4,

rr betyr 3, 4, 5 eller 6,

hvorved i gruppene C_eH_{2e+1} og $C_{\pi}H_{2\pi-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

5

R11 og R12 danner sammen med N-atomet som de er bundet til en ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidin, piperidin, N-metylpiperazin, piperazin og morfolin;

10

eller

R11 og R12 betyr uavhengig av hverandre COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 eller SO₂R14;

R14 betyr C_gH_{2g+1} ;

15

g betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

20

R1, R2, R3 og R4 betyr uavhengig av hverandre OSO₃H, SO₃H, SO₂R₁₅, hvorved

R15 betyr C_kH_{2k+1} eller NR17R18;

25

k betyr 1, 2, 3 eller 4, hvorved et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R17 og R18 betyr uavhengig av hverandre H eller C_mH_{2m+1} ;

30

m betyr 1, 2, 3, 4 eller 5, hvorved i gruppen C_mH_{2m+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R5 betyr H, C_pH_{2p+1} , $C_{ss}H_{2ss-1}$;

35

p betyr 1, 2, 3 eller 4,

ss betyr 3, 4, 5 eller 6,

hvorved i C_pH_{2p+1} og $C_{ss}H_{2ss-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

5

R6 betyr H, CH_3 ;

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre OSO_3H , SO_3H eller SO_2R_{23} ;

10

R23 betyr $C_{nn}H_{2nn+1}$ eller NR25R26;

nn betyr 1, 2, 3, 4 eller 5,

hvorved i $C_{nn}H_{2nn+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

15

R25 og R26 betyr uavhengig av hverandre H, CN, C_zH_{2z+1} , hvorved den til nitroget bundne første CH_2 -gruppen er erstattet med CO eller CS, og den andre CH_2 - med NR27;

20

z betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

hvorved i C_zH_{2z+1} et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25

R27 betyr H eller $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa betyr 1, 2, 3 eller 4;

30

hvorved i $C_{aa}H_{2aa+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

35

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre NR32COR30, NR32CSR30 eller NR32SO₂R30;

R30 betyr H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pyrrolidinyl eller piperidinyl, i hvilke ringer en CH_2 -gruppe kan være erstattet med O eller NR33;

R32 og R33 betyr H, CH_3 eller CF_3 ;

5

cc betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

yy betyr 3, 4, 5, 6, 7 eller 8;

10

hvorved i gruppene $C_{cc}H_{2cc+1}$ og $C_{yy}H_{2yy-1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer og en eller flere (CH_2) -grupper kan være erstattet med NR31 og en (CH_2) -gruppe kan være erstattet med O;

15

R31 betyr H, metyl, etyl, CF_3 , CH_2CF_3 , acetyl, propionyl, metansulfonyl eller etansulfonyl;

eller

20

R30 betyr pyridyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiazolyl og oksazolyl, som er usubstituert eller substituert med inntil 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av F, Cl, metyl, etyl, trifluormetyl, NH_2 , NHacetyl;

25

eller

R7, R8 og R9 betyr uavhengig av hverandre H, F, Cl, OH, NH_2 , $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 eller OCOR42;

30

ee og ff betyr uavhengig av hverandre 1, 2, 3 eller 4;

ww betyr 3, 4, 5 eller 6;

35

hvorved i gruppene $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww+1}$ og $OC_{ff}H_{2ff+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

R40 og R41 betyr H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ eller $C(NH)NH_2$;

tt betyr 1, 2, 3 eller 4;

5 hvorved i gruppen $C_{tt}H_{2tt+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

eller

10 R40 og R41 betyr uavhengig av hverandre hydroksyetyl, N,N-dietylaminoetyl, pyrrolidinoetyl, N-metylpiperazinoetyl, piperazinoetyl, morfolinoetyl eller piperidinoetyl;

eller

15 R40 og R41 betyr sammen ned N-atomet som de er bundet til en pyrrolidin-, piperidin-, N-metylpiperazin-, piperazin- eller morfolin ring;

R42 betyr H eller $C_{hh}H_{2hh+1}$;

20 hh betyr 1, 2, 3 eller 4;

hvorved i gruppen $C_{hh}H_{2hh+1}$ et eller flere H-atomer kan være erstattet med F-atomer;

25 10.

Anvendelse ifølge krav 7, hvor forbindelsen med Formel I er valgt fra gruppen bestående av:

- 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 30 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid,
- 4) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamid;
- 5) 4-(4-bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 35 6) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)benzensyre;
- 7) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid;
- 8) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid;

- 9) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-benzamid;
- 10) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 11) [4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-dietylamin;
- 5 12) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-piperidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 13) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 14) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 15) 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 16) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 10 17) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-propylurea;
- 18) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 19) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 20) N-[4-(6-Metansulfonyl-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 15 21) N-[4-(2,6,8-Trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 22) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 23) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 20 24) N-[4-(8-Klor-2-metyl-6-morfolin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 25) N-{4-[8-Klor-2-metyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid;
- 25 26) N-{4-[8-Klor-6-(cyklopropylmetylamino)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl]-fenyl}-acetamid;
- 27) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksybenzosyre;
- 28) 5-(6,8-Diklor-2-mety-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksy-N-metylbenzamid;
- 30 29) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etyl-2-hidroksybenzamid;
- 30) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-2-hidroksybenzamid;
- 31) N-[5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksybenzoyl]-guanidin;
- 35 32) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 33) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;

- 34) 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 35) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 36) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 37) Pentansyre-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
5 amid;
- 38) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
isobutyramid;
- 39) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-
dimetylpropionamid;
- 10 40) Cyklopropankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-
4-yl)-fenyl]-amid;
- 41) Cyklobutankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-
yl)-fenyl]-amid;
- 42) Cyklopentankarboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-
15 4-yl)-fenyl]-amid;
- 43) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-
trifluoracetamid;
- 44) 1-Acetyl piperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-
tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 45) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 46) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
metansulfonamid;
- 47) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
amid;
- 25 48) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-
yl)-fenyl]-sulfamid;
- 49) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 50) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 51) Pentansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
30 amid;
- 52) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
isobutyramid;
- 53) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-
dimetylpropionamid;
- 35 54) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-
4-yl)-fenyl]-amid;

- 55) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 56) Cyklopentankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 57) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 58) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 59) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 10 60) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 61) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 62) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 15 63) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 64) N-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 65) Pentansyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 66) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 67) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2-dimetylpropionamid;
- 68) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 69) Cyklobutankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 70) Cyklopentankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 71) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 30 72) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 73) N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 35 74) Etansulfonsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 75) N',N'-dimetylamino-N-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 76) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 77) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 5 78) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 79) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 80) N-{5-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 10 81) N-{5-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 82) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 83) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 84) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsylre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 85) 5-Klor-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 86) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 87) 5-Bromtiofen-2-sulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 88) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 89) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 90) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 91) 2,2,2-Trifluoretansulfonsyre-3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 92) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 35 93) 2-Klor-5-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 94) 2-Metyl-4-fenyl-6,8-bis-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;

- 95) 6,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
96) 4-(8-Amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenol;
97) 8-Metoksy-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
98) 2-(8-Amino-2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenol;
5 99) 2-(8-Amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenol;
100) 5-(8-amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-metoksyfenol;
101) 2-Metyl-8-nitro-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
102) 4-(8-Amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzol-1,2-diol;
103) 2,8-Dimetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
10 104) 4-(3,4-Diklorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
105) 4-(3,4-Diklorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
106) 4-(2,4-Diklorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
107) 4-(3-Klorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
108) 2,4-Dimetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
15 109) 2-Butyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-ylamin;
110) N-(2-Metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-8-yl)-acetamid;
111) 7-Klor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
112) 8-Klor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
113) 2,6-Dimetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
20 114) 6-Klor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
115) 6-Metoksy-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
116) 2-Etyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
117) 2-Metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
118) 6,8-Diklor-2-etyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
25 119) 4-(4-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
120) 2-Metyl-4-fenyl-6,8-bis-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
121) 6,8-Diklor-2-isopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
122) 5,8-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
123) 6,8-Diklor-4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
30 124) 6,8-Diklor-2-metyl-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
125) 5,6-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
126) 6,7-Diklor-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
127) 8-Brom-2-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
128) 6,8-Diklor-4-(4-klorfenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
35 129) 6,8-Diklor-2-cyklopropyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
130) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
acetamid;

- 131) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 132) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 5 133) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 134) 2-Amino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 135) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 136) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 137) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 15 138) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 139) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 140) 1-Metyl piperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 141) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 142) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 143) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 144) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 145) 1-Metansulfonyl piperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 146) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 147) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 148) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 149) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 150) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 5 151) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 152) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 153) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 154) Pyrrolidin-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 155) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isonikotinamid;
- 15 156) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 157) 1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 158) 1-Metylpiiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 159) 1,4-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 160) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 161) 2,5-Dimetyl-1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 162) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 163) 1-Metansulfonylpiiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 164) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 165) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 166) 3-Trifluormetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 167) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;

- 168) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 169) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etyltiourea;
- 170) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 5 171) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 172) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 173) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 174) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 175) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 176) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 15 177) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 178) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 179) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 20 180) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-urea;
- 181) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminopropyl)-1-metylurea;
- 25 182) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 183) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminopropyl)-urea;
- 184) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 30 185) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 186) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 35 187) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 188) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;

- 189) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 190) 3-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 191) Piperidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 192) Morfolin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 193) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 194) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 195) 4-Metyl piperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 196) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 197) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 198) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 199) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 20 200) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 201) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 202) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 203) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 204) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamini;
- 205) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 30 206) 4-Metyl piperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 207) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 208) Piperidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 35 209) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;

- 210) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 211) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 5 212) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dietyl-1-metylurea;
- 213) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 214) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 215) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 10 216) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 217) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 15 218) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 219) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 220) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 20 221) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 222) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3,3-dimetyl-1-metylurea;
- 25 223) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 224) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 225) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetylester;
- 30 226) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetylester;
- 227) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreetylester;
- 35 228) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreisopropylester;

- 229) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]karbaminsyre-2,2-dimetylpropylester;
- 230) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetylester;
- 5 231) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyreisopropylester;
- 232) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2,2-dimetylpropylester;
- 233) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-
- 10 karbaminsyreetylester;
- 234) (R)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 235) (S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 15 236) (R)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 237) (S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 238) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 239) 4-(3-Bromfenyl)-6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 20 240) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea;
- 241) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-benzosyreetylester;
- 242) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]benzosyre

25

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

11.

Anvendelse ifølge krav 7, hvor forbindelsen med Formel I er valgt fra gruppen

30 bestående av:

- 1) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 2) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 3) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonamid;
- 35 4) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N,N-dimetylbenzensulfonamid;
- 5) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-etylbenzamid;

- 6) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-propylbenzamid;
- 7) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-benzamid;
- 8) 6,8-Diklor-2-metyl-4-(4-morfolin-4-yl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin;
- 5 9) 4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 10) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 11) 1-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 12) N-[4-(6-Brom-8-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 10 13) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-2-hidroksybenzosyre;
- 14) 5-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-2-hidroksybenzamid;
- 15) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-acetamid;
- 15 16) 3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 17) 2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylamin;
- 18) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 19) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 20) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 21) Etansulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 22) N',N'-dimetylamino-N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 25 23) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 24) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 25) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-isobutyramid;
- 30 26) Cyklopropankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 27) Cyklobutankarboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 28) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2,2,2-trifluoracetamid;
- 35 29) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 30) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-nikotinamid;
- 31) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 32) Etansulfonsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 5 33) N',N'-Dimetylamino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-sulfamid;
- 34) Cyklopropankarboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 10 35) 1-Acetylpiperidin-4-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 36) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 37) 1-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 15 38) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 39) 1-[2-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metyltiourea;
- 40) N-{5-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenylsulfamoyl]-4-metyltiazol-2-yl}-acetamid;
- 20 41) 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 42) N-[4-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 43) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-C,C,C-trifluormetansulfonamid;
- 25 44) N-Etyl-N'-4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-benzensulfonylurea;
- 45) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 30 46) 2,6-Diaminoheksansyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 47) 1H-pyrrol-3-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 48) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 35 49) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;

- 50) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 51) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-metylaminoacetamid;
- 5 52) N-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-2-dimetylaminoacetamid;
- 53) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-propionamid;
- 54) 2-Amino-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-butyramid;
- 10 55) 2,6-Diaminoheksansyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 56) 1-Metylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 15 57) 1H-imidazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 58) 1-Metansulfonylpiperidin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 59) 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 60) 1H-pyrazol-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 61) 3-[3-(6,8-Diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 25 62) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 63) Piperidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 64) Morfolin-4-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 30 65) Pyrrolidin-1-karboksylsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 66) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 67) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 35 68) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;

- 69) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-urea;
- 70) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-urea;
- 5 71) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-urea;
- 72) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(3-dimetylaminopropyl)-1-metylurea;
- 73) 3-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 10 74) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(3-dimetylaminopropyl)-urea;
- 75) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-metoksyetyl)-urea;
- 15 76) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-3-yl-urea;
- 77) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-pyridin-4-yl-urea;
- 78) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 20 79) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 80) 1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 81) 4-Metylpiperazin-1-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 25 82) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-metylurea;
- 83) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dimetylurea;
- 84) 3-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,1-dietylurea;
- 30 85) 1-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-urea;
- 86) Morfolin-4-karboksylsyre-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-amid;
- 87) N-[4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 35 88) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;
- 89) N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-formamid;
- 90) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamin;

- 91) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3,3-trimetylurea;
- 92) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-1,3-dimetylurea;
- 5 93) Morfolin-4-karboksytsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 94) 4-Metylpiperazin-1-karboksytsyre-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metylamid;
- 95) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-dimetylaminoetyl)-1-metylurea;
- 10 96) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 97) [4-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 15 98) [2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyre-2-dimetylaminoetyler;
- 99) [3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-karbaminsyremetyler;
- 100) (R eller S)-N-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-metansulfonamid;
- 20 101) (R eller S)-1-[2-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-etylurea;
- 102) 1-[3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-3-(2-hydroksyetyl)-urea;
- 25 103) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]-benzosyreetyler;
- 104) 3-(6,8-diklor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4-yl)-fenyl]benzosyre

samt deres farmasøytisk godtagbare salter.

30

12.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av forstyrrelser i åndrettskraften.

35 13.

Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for

behandling eller profylakse av åndedrettsforstyrrelser, spesielt søvnbetingede åndedrettsforstyrrelser som søvnapnoe.

14.

- 5 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av snorking.

15.

- 10 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av akutte og kroniske nyresykdommer, samt av akutt nyresvikt og kronisk nyresvikt.

16.

- 15 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av forstyrrelser av tarmfunksjonen.

17.

- 20 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av forstyrrelser av gallefunksjonen.

18.

- 25 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av iskemiske tilstander i det perifere og det sentrale nervesystemet og slaganfall.

19.

- 25 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av iskemiske tilstander i perifere organer og ekstremiteter.

30 20.

Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling av sjokktilstander.

21.

- 35 Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for anvendelse ved kirurgiske operasjoner og organtransplantasjoner.

22.

Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for konservering og lagring av transplantater for kirurgiske prosedyrer.

5 23.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer hvorved celleproliferasjonen utgjør en primær eller sekundær årsak.

10 24.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 7 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av forstyrrelser av fettstoffsiftet.

25.

15 25. Anvendelse av en forbindelse I ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse mot angrep av ektoparasitter.

26.

20 Helberedende middel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en virksom mengde av en forbindelse I ifølge krav 1.