Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-52088

54. **TÍTULO** 4-fenil-Tetrahidro-Iso quinolinas, sustituidas, procedimiento para su Preparación, su uso como medicamento y medicamento que las contiene.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 217/22 A61K 31/47

71. **SOLICITANTE** Aventis pharma Deutschland Gmbh.

DOMICILIO frankfurt am Main, Alemania

74. **APODERADO** Gustavo Hollmann registro.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Junio-03-2004

(FORMA P-10)

1/43

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 437
Fecha (AMD): 2004-06-03 16:54:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**

Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Dirección: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, Aemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main, Alemania.

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____

Número _____

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④ **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: HOFMEISTER Armin

Dirección Pfaugasse 16,

Nacionalidad o Domicilio: 55276 Oppenheim, Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/12990 Fecha Noviembre 20 de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/048129 A1 Fecha Junio 12 de 2003

⑥ **Título (54)** "4-FENIL-TETRAHIDRO-ISOQUINOLINAS SUSTITUIDAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, SU USO COMO MEDICAMENTO, Y MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE".

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 217/22 // A61K31/47

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
Alemania	Diciembre 5, 2001	101 59 714.2

⑨ **Comprobante de pago No.** DG - 44,328 **Fecha** Junio 3 de 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona juridica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biologico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invencion de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesion de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá **T.P.** 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:

Nombre	Dirección	Domicilio
HEINELT Uwe	Mosbacher Strasse 54,	65187 Wiesbaden, Alemania
LANG Hans-Jochen	Rüdesheimer Strasse 7,	65719 Hofheim, Alemania
BLEICH Markus	Eufinger Strasse 73,	65597 Hünfelden-Dauborn, Alemania
WIRTH Klaus	Robert-Schumann-Ring 104,	65830 Kriftel, Alemania
GEKLE Michael	Schiesshausstrasse 11,	97072 Würzburg, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Forma PCT/IB/304 correspondientes a la notificación y transmisión del documento de prioridad.

Forma PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud internacional No. PCT/EP02/12990.

AMR AVENTIS CO

4

H LLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's Name: Aventis Pharma Deutschland GmbH

domiciled in

Company's Domicile: D-65926 Frankfurt am Main Germany

hereby appoint/s

Leave blank: G. Hollmann Restrepo

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s) (Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Prokurist - Firma(s) - Authorized Signatory -

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombro(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para resolver de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, costas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al trámite, [illegible] y tomar todas las medidas que creyeren conducentes a [illegible] de mis (nuestros) intereses, con todas las [illegible] necesarias, y por este documento declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hagan en mi (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de sustituir o delegar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero de 2000

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany

in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

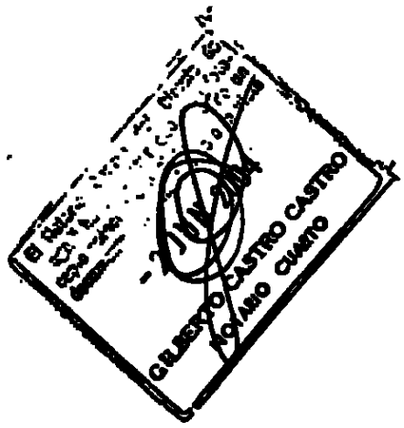
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19



No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled to jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma berechtigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141,32, 45 KostO	DM 20,--
Gebühr § 150 I KostO	DM 20,--
16% Mehrwertsteuer	DM 6,40
	DM 46,40

N o t a r

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Dr. Hans Christoph Beil und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS
In Vertretung

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS FRANKFURT AM MAIN

Schlitz

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Telefono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962060

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA
EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante d l Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fisch r, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

Marcela Rodriguez
MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

CONSULADO DE COLOMBIA
FRANKFURT

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 7.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

2004
GILBERTO CASTRO
NOTARIO CUARTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

13735

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO EN LAS CONDICIONES INDICADAS

Despacho Cuarto del Circulo de [illegible] con el original que he tenido a la vista

-2 MAR 2000

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 A.M. 20

JEFE DE LEGALIZACIONES

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----------(continúa en la 2ª página)----------

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--	
Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

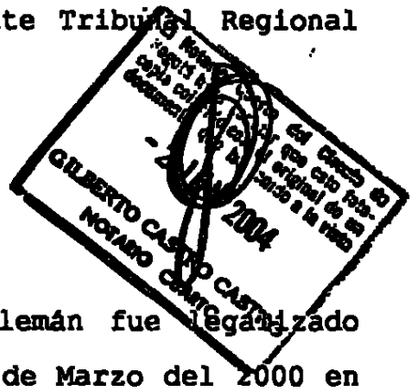
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional (Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8438 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Juni 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/048129 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 217/22, 401/12, 403/12, 417/12, 409/12, A61K 31/47, A61P 9/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/12990

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. November 2002 (20.11.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 59 714.2 5. Dezember 2001 (05.12.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: HOFMEISTER, Armin; Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE). HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE). LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). BLEICH, Markus; Eufinger Strasse 73, 65597 Hünfelden-Dauborn (DE). WIRTH, Klaus; Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Kriftel (DE). GEKLE, Michael; Schiesshausstrasse 11, 97072 Würzburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

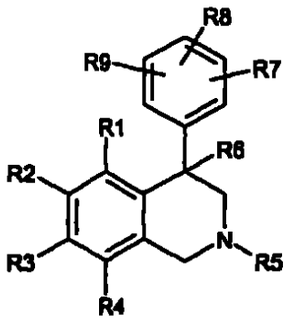
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED 4-PHENYLTETRAHYDROISOQUINOLINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS, IN ADDITION TO A MEDICAMENT CONTAINING SAME

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-PHENYLTETRAHYDROISOCHINOLINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT, SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R1 - R9 which have the meaning as cited in the claims, are extremely suitable as antihypertensives for reducing or preventing ischemically induced injuries, as medicaments for operative intervention for the treatment of ischemics of the nervous system, strokes and swelling of the brain, shocks, disturbed respiratory functions, for the treatment of snorers, as a laxative, as agents against ectopic parasites, for the prevention of gallstones, as antiatherosclerotic agents, agents against diabetic late complications, cancer, fibrotic diseases, endothelial dysfunctions, organ hypertrophia and hyperplasia. Said compounds are also inhibitors of the cellular sodium-proton-antiporters, they influence serum lipoproteins and can be used in the prophylaxis of and for the regression of atherosclerotic alterations.

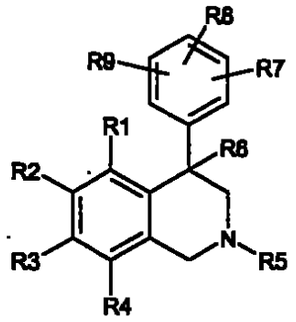
(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R1 bis R9 die in den Ansprüchen gegebenen Bedeutungen haben, sind hervorragend geeignet als Antihypertensiva, zur Verringerung oder Verhinderung ischämisch induzierter Schäden, als Arzneimittel für operative Eingriffe zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, des Schlaganfalls und des Hirnödems, des Schocks, des gestörten Atemantriebs, zur Behandlung des Schnarchens, als Abführmittel, als Mittel gegen Ektoparasiten, zur Vorbeugung gegen Gallenstein-Bildung, als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Dysfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien. Sie sind Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters. Sie beeinflussen die Serumlipoproteine und können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden.

WO 03/048129 A1

Beschreibung

Substituierte 4-Phenyltetrahydroisochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament, sowie sie enthaltendes Medikament

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



I

worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 oder O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl;

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1}, und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

qq 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen,

x Null oder 1;

y Null, 1, 2, 3 oder 4;

wobei der Phenylring in der Gruppe O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 oder C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander Heteroaryl, wobei Null, 1, 2, 3 oder 4 N-Atome, Null oder 1 Sauerstoff-Atom oder Null oder 1 S-Atom als Ringatome enthalten sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

r 3, 4, 5, 6, 7, oder 8,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können;

R13 H oder C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R13 und eine CH_2-Gruppe von R11 oder R12 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können,

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander $-O_h-SO_j-R15$, wobei

h Null oder 1;

j Null, 1 oder 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6,7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R19 und eine CH_2-Gruppe von R17 oder R18 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss,

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in den Gruppen C_pH_{2p+1}, $C_{ss}H_{2ss-1}$ und C_qH_{2q+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können, und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR21 ersetzt sein können;

R21 H oder C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_rH_{2r+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander $-O_v-SO_w-R23$;

v Null oder 1;

w Null, 1 oder 2;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR27 ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig voneinander H oder C_hH_{2h+1};

bb 2 oder 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2- Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann ;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bildet;

oder

R30 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen, Null oder 1 S-Atomen und Null oder 1 O-Atomen,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ und COR72;

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

oo, uu und vv

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O- oder NR44 ersetzt sein können;

R44 H oder $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{gg}H_{2gg+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und R44 zusammen mit einer (CH_2)-Gruppe von R40 oder R41 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5 oder 6-gliedrigen Ring bilden können;

oder

R40 und R41

mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

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

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus CONR40R41, $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a und b

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 oder 4,

r 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R_{15}, wobei

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

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H, C_mH_{2m+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO und die zweite CH_2-Gruppe durch NR19 ersetzt ist;

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss,

R5 H, C_pH_{2p+1};

p 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_pH_{2p+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_sH_{2s+1} und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4 oder 5,

mm 3, 4, 5 oder 6,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN, C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$; Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig von einander H oder C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5 oder 6;

h 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromaten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Thiazolyl und Oxazolyl,

die unsubstituiert sind oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder COR72,;

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

oo, uu und vv unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42;

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder C(NH)NH_2

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander auszuwählen Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus CONR40R41, $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1};

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1} und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3 oder 4,

rr 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und $C_{rr}H_{2rr-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss;

R5 Methyl oder Trifluormethyl;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn 1, 2, 3, 4 oder 5,
wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26
unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;
wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26
gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,
oder
R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9
unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 H, Methyl oder CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6 7 oder 8;

yy 3, 4, 5 oder 6;

wobei in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

R31 H, Methyl, Ethyl, CF_3, CH_2CF_3, Acetyl, Propionyl, Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, die unsubstituiert sind oder substituiert mit maximal 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, NH_2, NHAcetyl;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus CONR40R41, $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1};

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1} und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 oder 4,

r 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss;

R5 Methyl oder Trifluormethyl;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn 1, 2, 3, 4 oder 5,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 H, Methyl oder CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6;

wobei in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

R31 H, Methyl, Ethyl, CF_3, CH_2CF_3, Acetyl, Propionyl, Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, die unsubstituiert sind oder substituiert mit maximal 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, NH_2, NHAcetyl;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder C(NH)NH_2;

tt 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

Ganz besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;

4) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N-dimethyl-benzol-sulfonamid;

5) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

6) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;

7) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid;

8) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid;

9) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;

10) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

11) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3;4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-phenyl]-diethyl-amin

12) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

13) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

14) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

15) 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

16) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

17) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff;

18) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

19) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

20) N-[4-(6-Methansulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

21) N-[4-(2,6,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

22) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

23) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

24) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

25) N-[4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

26) N-[4-[8-Chloro-6-(cyclopropylmethyl-amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

27) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;

28) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-N-methyl-benzamid;

29) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-benzamid;

30) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hydroxy-benzamid;

31) N-[5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoyl]- guanidin;

32) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

33) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

34) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

35) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

36) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

37) Pentansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

38) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

39) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

40) Cyclopropancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

41) Cyclobutancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

42) Cyclopentancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

43) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

44) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

45) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

46) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

47) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

48) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

49) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

50) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

51) Pentansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

52) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

53) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid;

54) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

55) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

56) Cyclopentancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

57) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

58) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

59) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

60) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

61) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

62) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

63) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

64) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

65) Pentansäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

66) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

67) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

68) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

69) Cyclobutancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

70) Cyclopentancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

71) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

72) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

73) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

74) Ethansulfonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

75) N',N'-Dimethylamino-N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

76) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

77) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

78) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

79) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

80) N-{5-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

81) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

82) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

83) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

84) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

85) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

86) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

87) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

88) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

89) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

90) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

91) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

92) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

93) 2-Chloro-5-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;

94) 2-Methyl-4-phenyl-6,8-bis-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

95) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-acetamid;

96) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-methylamino- acetamid;

97) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

98) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-propionamid;

99) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-butyramid;

100) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

101) Pyrrolidine-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin -4- yl)-phenyl]-amid;

102) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

103) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

104) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

105) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

106) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

107) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

108) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

109) 1H-Imidazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

110) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

111) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

112) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

113) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

114) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

115) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

116) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

117) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

118) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

119) Pyrrolidin-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

120) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

121) 1H-Pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

122) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

123) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

124) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

125) 4-Nitro-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

126) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochuinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

127) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

128) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

129) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

130) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

131) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

132) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

133) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

134) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

135) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

136) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

137) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

138) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

139) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

140) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

141) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

142) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

143) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

144) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

145) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

146) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

147) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

148) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

149) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

150) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

151) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

152) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

153) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

154) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

155) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

156) Piperidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

157) Morpholin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

158) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

159) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

160) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

161) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

162) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

163) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

164) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

165) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

166) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

167) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

168) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

169) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

170) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

171) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

172) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

173) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

174) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

175) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

176) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

177) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1- methyl-harnstoff;

178) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

179) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

180) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

181) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

182) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

183) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

184) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

185) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

186) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

187) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1-methyl-harnstoff;

188) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

189) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

190) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

191) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

192) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-ethyl-ester;

193) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-isopropyl-ester;

194) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

195) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-methyl-ester;

196) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-isopropyl-ester;

197) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

198) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-ethyl-ester;

199) (R)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

200) (S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

201) (R)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

202) (S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

203) N-[3-(6,8-Difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

204) 4-(3-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

205) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

206) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethyl-ester;

207) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure.

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Außerordentlich ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen aus der Gruppe

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;
5) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;
6) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
7) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
8) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;
9) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
10) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;
11) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
12) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

13) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

14) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

15) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

16) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

17) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

18) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

19) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

20) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

21) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

22) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

23) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

24) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

25) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

26) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

27) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

28) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

29) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

30) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

31) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

32) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

33) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

34) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

35) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

36) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

37) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

38) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

39) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

40) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

41) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

42) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

43) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

44) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

45) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

46) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

47) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

48) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

49) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

50) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

51) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

52) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

53) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

54) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

55) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

56) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

57) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

58) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

59) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

60) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

61) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

62) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

63) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

64) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

65) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

66) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

67) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

68) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

69) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

70) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

71) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

72) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

73) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

74) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

75) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

76) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

77) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;
78) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;
79) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;
80) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;
81) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;
82) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;
83) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;
84) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;
85) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;
86) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;
87) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;
88) (R oder S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- methansulfonamid;
89) (R oder S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;
90) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Des weiteren umfasst die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die durch die

Inhibierung des Natrium-Protonen-Austauschers Subtyp III (NHE3) beeinflusst werden können, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 oder O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl;

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1}, und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

qq 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen,

x Null oder 1;

y Null, 1, 2, 3 oder 4;

wobei der Phenylring in der Gruppe O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 oder C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander Heteroaryl, wobei Null, 1, 2, 3 oder 4 N-Atome, Null oder 1 Sauerstoff-Atom oder Null oder 1 S-Atom als Ringatome enthalten sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

r 3, 4, 5, 6, 7, oder 8,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können;

R13 H oder C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R13 und eine CH_2-Gruppe von R11 oder R12 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können,

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander $-O_h-SO_j-R15$, wobei

h Null oder 1;

j Null, 1 oder 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6,7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R19 und eine CH_2-Gruppe von R17 oder R18 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in C_pH_{2p+1} und $C_{ss}H_{2ss-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in C_qH_{2q+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können, und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR21 ersetzt sein können;

R21 H oder C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_rH_{2r+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander $-O_v-SO_w-R23$;

v Null oder 1;

w Null, 1 oder 2;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

mm 3, 4; 5, 6, 7 oder 8,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und

in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR27 ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig voneinander H oder C_hH_{2h+1};

bb 2 oder 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder

mehrere (CH_2)- Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine (CH_2)- Gruppe durch O ersetzt sein kann;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bildet;

oder

R30 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen, Null oder 1 S-Atomen und Null oder 1 O-Atomen,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ und COR72;

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

oo, uu und vv

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O- oder NR44 ersetzt sein können;

R44 H oder $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{gg}H_{2gg+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

oder

R40 und R41

mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

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

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a und b

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, $C_\pi H_{2\pi-1}$;

e 1, 2, 3 oder 4,

π 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und $C_\pi H_{2\pi-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R_{15}, wobei

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

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H, C_mH_{2m+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO und die zweite CH_2-Gruppe durch NR19 ersetzt ist;

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

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

p 1, 2, 3 oder 4;

ss 3, 4, 5, oder 6, wobei in C_pH_{2p+1} und $C_{ss}H_{2ss-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_sH_{2s+1} und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4 oder 5,

mm 3, 4, 5 oder 6,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN, C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig voneinander H oder C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5 oder 6;

h 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere (CH_2)-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine (CH_2)-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromaten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Thiazolyl und Oxazolyl,

die unsubstituiert sind oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder COR72;

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

oo, uu und vv unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42;

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander auszuwählen Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1};

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1} und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, $C_\pi H_{2\pi-1}$;

e 1, 2, 3 oder 4,

π 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und $C_\pi H_{2\pi-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

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

p 1, 2, 3 oder 4;

ss 3, 4, 5, oder 6, wobei in C_pH_{2p+1} und $C_{ss}H_{2ss-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R6 H, CH_3;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn 1, 2, 3, 4 oder 5,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 H, CH_3 oder CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5 oder 6;

wobei in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere (CH_2)-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine (CH_2)- Gruppe durch O ersetzt sein kann;

R31 H, Methyl, Ethyl, CF_3, CH_2CF_3, Acetyl, Propionyl, Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, die unsubstituiert sind oder substituiert mit maximal 3

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, NH_2, NHAcetyl;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N-dimethyl-benzol-sulfonamid;
5) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
6) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;
7) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid;
8) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid;
9) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;
10) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
11) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-phenyl]-diethyl-amin
12) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
13) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
14) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
15) 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
16) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;
17) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff;
18) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;
19) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;
20) N-[4-(6-Methansulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
21) N-[4-(2,6,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

22) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

23) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

24) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

25) N-{4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

26) N-{4-[8-Chloro-6-(cyclopropylmethyl-amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

27) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;

28) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-N-methyl-benzamid;

29) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-benzamid;

30) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hydroxy-benzamid;

31) N-[5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoyl]- guanidin;

32) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

33) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

34) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

35) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

36) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

37) Pentansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

38) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

39) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

40) Cyclopropancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

41) Cyclobutancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

42) Cyclopentancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

43) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

44) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

45) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

46) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

47) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

48) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

49) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

50) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

51) Pentansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

52) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

53) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid;

54) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

55) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

56) Cyclopentancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

57) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

58) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

59) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

60) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

61) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

62) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

63) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

64) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

65) Pentansäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

66) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

67) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

68) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

69) Cyclobutancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

70) Cyclopentancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

71) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

72) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

73) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

74) Ethansulfonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

75) N',N'-Dimethylamino-N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

76) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

77) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

78) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

79) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

80) N-{5-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

81) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

82) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

83) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

84) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

85) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

86) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

87) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

88) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

89) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

90) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

91) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

92) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

93) 2-Chloro-5-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;

94) 2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

95) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

96) 4-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenol;

97) 8-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

98) 2-(8-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenol;

99) 2-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenol;

100) 5-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-methoxy-phenol;

101) 2-Methyl-8-nitro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

102) 4-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-1,2-diol;

103) 2,8-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

104) 4-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

105) 4-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

106) 4-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

107) 4-(3-Chloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

108) 2,4-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

109) 2-Butyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

110) N-(2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-yl)-acetamid;

111) 7-Chloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

112) 8-Chloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
113) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
114) 6-Chloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
115) 6-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
116) 2-Ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
117) 2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
118) 6,8-Dichloro-2-ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
119) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
120) 2-Methyl-4-phenyl-6,8-bis-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
121) 6,8-Dichloro-2-isopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
122) 5,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
123) 6,8-Dichloro-4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
124) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
125) 5,6-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
126) 6,7-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
127) 8-Bromo-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
128) 6,8-Dichloro-4-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
129) 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
130) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-acetamid;
131) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-methylamino- acetamid;
132) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;
133) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-propionamid;
134) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-butyramid;
135) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;
136) Pyrrolidine-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin -4- yl)-phenyl]-amid;

137) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

138) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

139) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

140) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

141) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

142) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

143) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

144) 1H-Imidazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

145) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

146) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

147) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

148) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

149) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

150) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

151) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

152) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

153) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

154) Pyrrolidin-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

155) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

156) 1H-Pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

157) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

158) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

159) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

160) 4-Nitro-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

161) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochuinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

162) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

163) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

164) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

165) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

166) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

167) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

168) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

169) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

170) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

171) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

172) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

173) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

174) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

175) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

176) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

177) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

178) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

179) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

180) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

181) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

182) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

183) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

184) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

185) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

186) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

187) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

188) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

189) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

190) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

191) Piperidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

192) Morpholin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

193) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

194) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

195) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

196) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

197) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

198) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

199) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

200) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

201) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

202) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

203) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

204) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

205) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

206) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

207) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

208) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

209) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

210) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

211) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

212) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1- methyl-harnstoff;

213) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

214) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

215) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

216) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

217) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

218) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

219) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

220) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

221) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

222) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1-methyl-harnstoff;

223) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

224) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

225) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

226) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

227) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-ethyl-ester;

228) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-isopropyl-ester;

229) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

230) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-methyl-ester;

231) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-isopropyl-ester;

232) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

233) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-ethyl-ester;

234) (R)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

235) (S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

236) (R)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

237) (S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

238) N-[3-(6,8-Difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

239) 4-(3-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

240) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

241) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethyl-ester;

242) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure.

sowie aus deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Außerordentlich ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;
5) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid;
6) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid;
7) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;
8) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
9) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

10) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

11) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

12) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

13) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;

14) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hydroxy-benzamid;

15) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

16) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

17) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

18) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

19) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

20) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

21) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

22) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

23) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

24) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

25) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-Isobutyramid;

26) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

27) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

28) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

29) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

30) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

31) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

32) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

33) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

34) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

35) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

36) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

37) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

38) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

39) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

40) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

41) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

42) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

43) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

44) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

45) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

46) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

47) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

48) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

49) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

50) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

51) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

52) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

53) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

54) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

55) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

56) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

57) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

58) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

59) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

60) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

61) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

62) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

63) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

64) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

65) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

66) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

67) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

68) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

69) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

70) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

71) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

72) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

73) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

74) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

75) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

76) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

77) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

78) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

79) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

80) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

81) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

82) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

83) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

84) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

85) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

86) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

87) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

88) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

89) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

90) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

91) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

92) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

93) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

94) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

95) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

96) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

97) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

98) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

99) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

100) (R oder S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- methansulfonamid;

101) (R oder S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

102) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

103) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethyl-ester;

104) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure.

sowie aus deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als

optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die bezeichneten Alkylreste, bzw. teilweise oder vollständig fluorierten Alkylreste können sowohl geradkettig als auch verzweigt vorliegen. Gruppen C_aH_{2a-1} bzw. deren Analoga bis $C_{yy}H_{2yy-1}$ bedeuten entweder die entsprechenden Alkenyle, Cycloalkyle, Cycloalkyl-alkyle oder Alkyl-cycloalkyle.

Als Heteroaryle gelten insbesondere 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

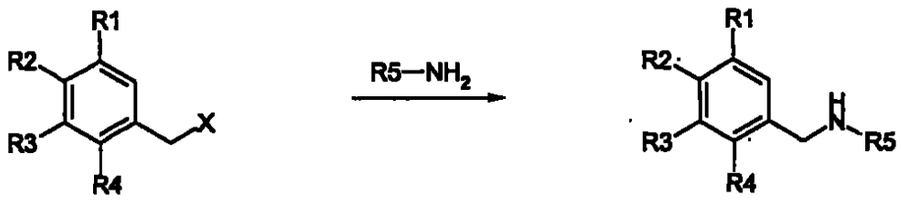
Bevorzugt sind dabei die 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen davon.
Insbesondere bevorzugt sind die Heterocyclen Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl

Als CH_2-Einheiten gelten auch die in einer Alkylkette terminalen CH_3-Gruppen, die in diesem Zusammenhang als CH_2-H Gruppierungen aufgefasst werden.

Beschrieben werden auch Methoden zur Herstellung der verwendeten Verbindungen.

So lassen sich die hier beschriebenen Substanzen ausgehend von den Benzylamin-vorläufern IV herstellen. Diese wiederum können, falls nicht käuflich erhältlich, nach

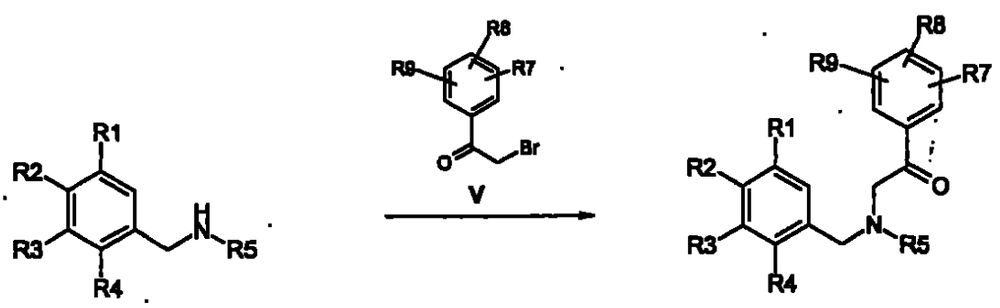
Standartverfahren aus den entsprechenden Benzylchloriden oder -bromiden III synthetisiert werden.



X = Cl, Br

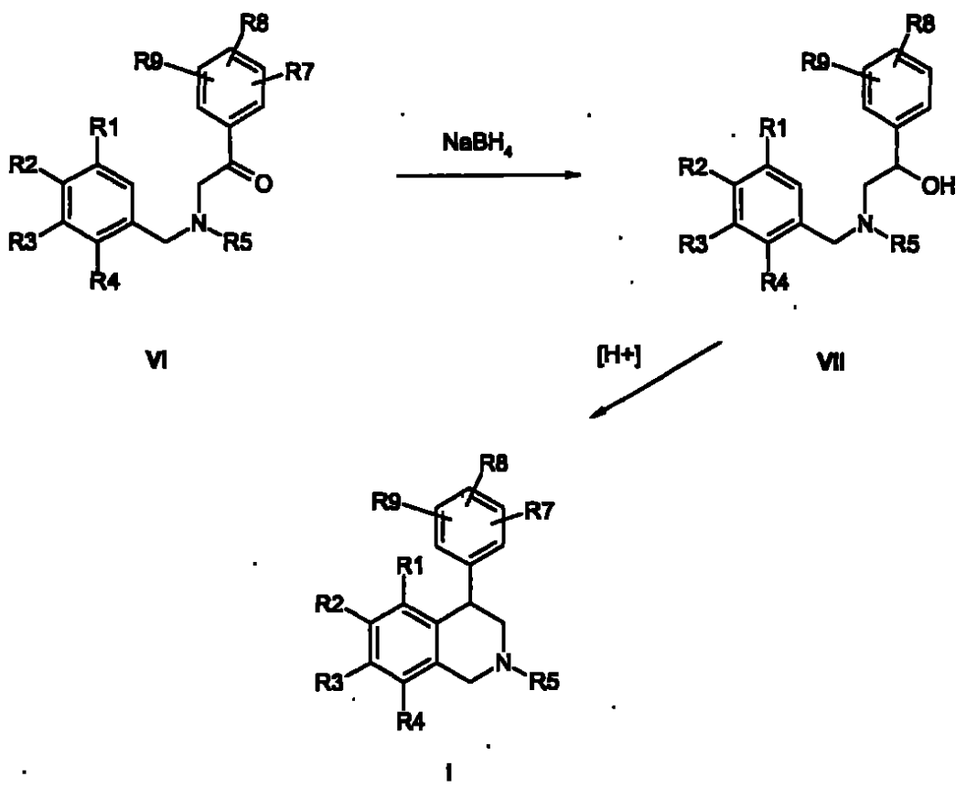
III IV

Die so erhaltenen Benzylamine IV, werden in dem Fachmann bekannter Weise mit den entsprechend substituierten alpha-Bromacetophenonverbindungen V alkyliert.

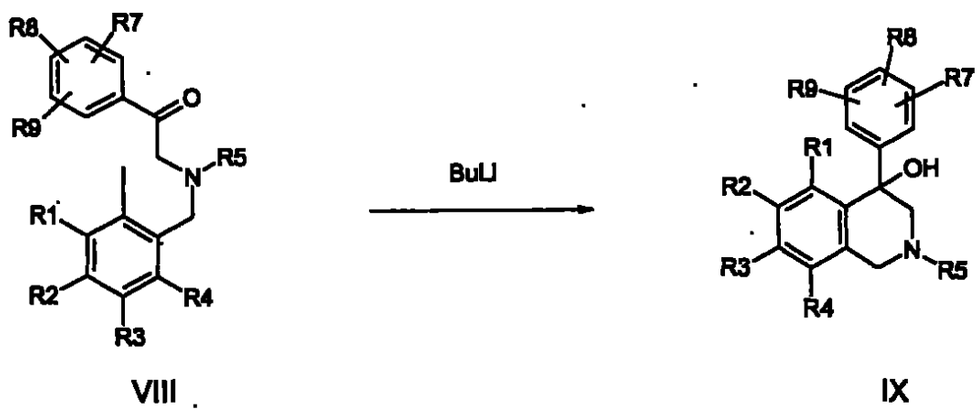


IV VI

Die alpha-Bromacetophenonverbindungen V lassen sich in literaturbekannten Verfahren aus den entsprechenden Acetophenonvorläufern durch Bromierung gewinnen. Durch Reduktion der Carbonylgruppierung in VI und anschließender säurekatalysierter Cyclisierung der entsprechenden Alkohole VII (vgl. Tetrahedron Lett.; 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int.; 1995, 27, 513) können die gewünschten Tetrahydroisochinoline I nach bekannten Verfahren gewonnen werden.

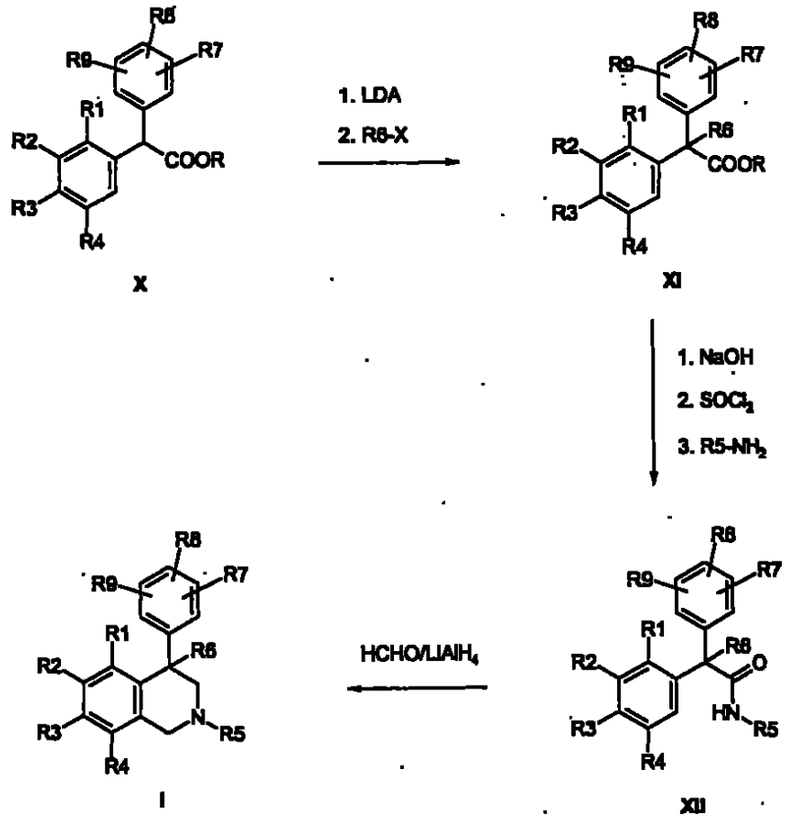


Für R6 ungleich H lassen sich die gewünschten Verbindungen der Formel I z. B. aus den Iodiden VIII durch Halogen-Metall-Austausch und anschließendem nucleophilen Angriff der intermediären lithiumorganischen Spezies an der Carbonylgruppe herstellen (vgl. Chem. Pharm. Bull.; 1995, 43, 1543).



Die dabei synthetisierten tertiären Alkohole lassen sich durch bekannte Methoden in weitere Derivate überführen.

Zur Herstellung alkylverzweigter Analoge (I) werden die entsprechenden Diphenylessigsäureester X in alpha-Stellung nach bekannten Methoden alkyliert. Die gewünschten Produkt XI können durch Standardverfahren in die entsprechenden Amide XII überführt werden, welche in einer Pictet-Spengler-analogen Reaktion in die gewünschten Tetrahydroisochinoline I überführt werden (vgl. Tetrahedron; 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull.; 1985, 33, 340).



In den Offenlegungsschriften WO 01 32 624 und WO 01 32 625 sind Verbindungen des Typs I als Reuptake-Inhibitoren von Norepinephrin, Dopamin und Serotonin beschrieben. Allerdings sind in diesen Patentanmeldungen ausschließlich Verbindungen geschützt, bei denen R1 und R2 ausschließlich H sein dürfen. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen hat sich allerdings gezeigt, dass zumindest für R2 gelten muss, dass R2 nicht gleich H ist. Des weiteren konnte anhand einer Beispielverbindung der erfindungsgemäßen Verbindungen keine inhibitorischen Eigenschaften an den beschriebenen Rezeptoren nachgewiesen werden, so dass sich

die beschriebenen Verbindungen sowohl strukturell als auch in ihren pharmakologischen Eigenschaften von den in den erwähnten Patentanmeldungen beschriebenen Verbindungen deutlich unterscheiden.

Des weiteren sind Verbindungen des Typs I in der Offenlegungsschrift EP 11 13 007 als Östrogenagonisten und -antagonisten beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen keine Aktivität an den genannten Rezeptoren zeigen, so dass auch hier die strukturellen Unterschiede der erfindungsgemäßen Verbindungen in deutlich anderen pharmakologischen Eigenschaften resultieren.

Es konnte gezeigt werden, dass Verbindungen der Formel I hervorragende Inhibitoren des Natrium-Wasserstoffaustauschers (NHE) - insbesondere des Natrium-Wasserstoffaustauschers vom Subtyp 3 (NHE3) - darstellen.

Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+-Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in

den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Himödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Weiterhin induzieren die Verbindungen eine Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulär-bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.
Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

Eine Kombination eines NHE-Inhibitors mit einem Carboanhydrase-Hemmer (z. B. Acetazolamid), wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch bereits die Atmungstätigkeit steigert, erweist sich als vorteilhaft durch verstärkte Wirkung und verminderten Wirkstoffeinsatz.

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine milde abführende Wirkung besitzen und demzufolge vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können, wobei die Verhinderung der mit Verstopfungen im Darmbereich einhergehenden ischämischen Schäden besonders vorteilhaft ist.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose; Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na/H-Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Die erfindungsgemäß verwendeten

Verbindungen können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens; zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, endogene Schockzustände, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung diabetischer Spätschäden und chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere von allen Nierenentzündungen (Nephritiden), die mit einer vermehrten Protein-/ Albuminausscheidung verbunden sind; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten in der Human- und Veterinärmedizin; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, mit Diuretika und Saluretika wie Furosemid, Hydrochlorothiazid, Pseudoaldosteronantagonisten und Aldosteron-Antagonisten; mit Adenosinrezeptor-Modulatoren, insbesondere mit Adenosinrezeptor-Aktivatoren (A2-Agonisten); und mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten.

Beansprucht wird die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I als neuartige Arzneimittel zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden und/oder hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal, transdermal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die verwendeten aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,01 mg/kg, bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg pro Tag notwendig werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

Liste der verwendeten Abkürzungen:

R_t	Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
eq	Äquivalente

LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
MS	Mass Spectroscopy
CI	Chemical Ionization
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TOTU	O-[(Ethoxycarbonyl)-cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
DMSO	Dimethylsulfoxid
abs.	absolut(es)
Zers.	Zersetzung
DMF	Dimethylformamid

Allgemeines:

Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (R_t) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

Methode A:

stationäre Phase:	Merck Purospher 3µ2 x 55 mm
mobile Phase:	95% H_2O (0.05% TFA)→ 95% Acetonitril; 4 min; 95% Acetonitril; 1.5 min → 5% Acetonitril; 1 min; 0.5 ml/min, 30 °C.

Methode B:

stationäre Phase:	Merck Purospher 3µ 2 x 55 mm
mobile Phase:	0 min 90% H_2O (0.05% TFA) 2,5 min-95 % Acetonitril; 95 % Acetonitril bis 3,3 min; 10 % Acetonitril 3,4 min; 1 ml/min.

Methode B1:

stationäre Phase:	YMC, J'sphere ODS H80 4µ 2 x 20 mm
mobile Phase:	0 min 90% H_2O (0.05% TFA) 1,9 min-95 % Acetonitril; 95 % Acetonitril bis 2,4 min; 10 % Acetonitril 2,45 min; 1 ml/min.

Methode C:

stationäre Phase:	Merck LiChroCart 55-2 Purospher STAR RP 18e
Solvent:	Solvent A: Acetonitril/Wasser 90:10 + 0,5% HCOOH Solvent B: Acetonitril/Wasser 10:90 + 0,5% HCOOH
Fluß:	0,75 ml/min

Time[min]	Solvent 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

Stoptime:	6,20 min
Temperatur:	40 °C

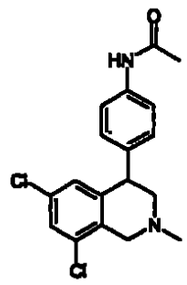
Methode D:

stationäre Phase:	Merck RP18 Purospher Star, 55 x 2 mm, 3 µ Korngröße
Solvent:	Solvent A: Acetonitril + 0,08% HCOOH
	Solvent B: Wasser + 0,1% HCOOH
Fluß:	0,45 ml/min

Time [min]	Solvent B[%]
0	95
5	5
7	5
8	95
9	5

Temperatur: Raumtemperatur

Beispiel 1: N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid



Zwischenprodukt 1: 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin
wird nach literaturbekannten Methoden hergestellt (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Zwischenprodukt 2: N-[4-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid
wird in dem Fachmann bekannter Weise durch Bromierung von N-(4-Acetyl-phenyl)-acetamid synthetisiert.
Die Ausgangsverbindung (0,256 mol) wird in 300 ml Essigsäure vorgelegt und bei 60 °C eine Lösung von 39,9 g Brom (1,0 eq) in 60 ml Essigsäure zugetropft. Nach 1,5 h wird auf Raumtemperatur abkühlen lassen und die Reaktionsmischung auf 1 l

Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 60 g der Titelverbindung isoliert werden (Schmp.: 192°C).

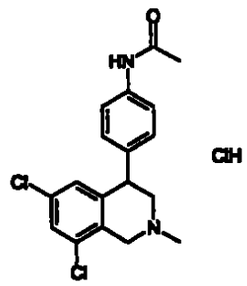
Zwischenprodukt 3: N-{4-[2-(2,4-Dichloro-benzylamino)-acetyl]-phenyl}-acetamid;
37,1 g (0,195 mol) des Zwischenprodukts 1 werden in 400 ml Dioxan vorgelegt und mit einer Lösung aus 60 g (0,234 mol) des Zwischenprodukts 2 in 600 ml Dioxan versetzt. Es werden 134 ml Triethylamin zugegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit $NaHCO_3$ und H_2O gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der hierbei anfallende ölige Rückstand wird mit einem Essigester/Ether-Gemisch verrieben, wobei 36 g des Zwischenprodukt 3 in Form eines kristallinen Feststoffs anfallen (Schmp.: 115-117°C).

Zwischenprodukt 4:
N-{4-[2-(2,4-Dichloro-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-phenyl}-acetamid;
36 g (0,099 mol) des Zwischenprodukts 3 werden in 500 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 7,8 g (2 eq) Natriumborhydrid versetzt. Es wird noch 30 min bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz eingeengt und der Rückstand zwischen 1 N HCl und Essigester verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, auf pH 9 eingestellt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
20 g (0,054 mol) der Zwischenverbindung 4 werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 250 ml konz. H_2SO_4 tropfenweise versetzt. Es wird 2 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird in 300 ml 1 N NaOH aufgenommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Trocknen der organischen Phasen und Einengen liefert ein Rohprodukt, das mit Diisopropylether

verrieben wird, wobei 11,7 g der Beispielverbindung als kristalliner Feststoff isoliert werden (Schmp.: 205-206°C).

1a: N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid-Hydrochlorid;



Eine analytische Probe (100 mg) der Titelverbindung aus Beispiel 1 wird in 10 ml 2 N HCl suspendiert und mit soviel THF versetzt, dass eine klare Lösung entsteht. Es wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt, worauf die Titelverbindung als kristalliner Feststoff erhalten wird (R_t = 3,807 min (Methode A); Schmp.: 125°C unter Zersetzung).

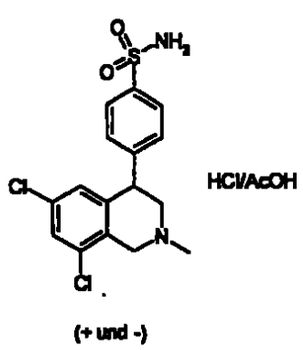
Beispiel 2:

2a: (+)-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Hydrochlorid;

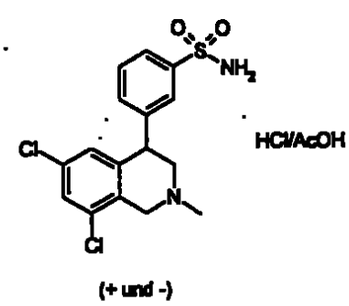
2b: (+)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Hydrochlorid;

2c: (-)-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Acetat;

2d: (-)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Acetat;



(+ und -)



(+ und -)

2a/2c 2b/2d

Zwischenprodukt 1: 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin
wird nach literaturbekannten Methoden hergestellt (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Zwischenprodukt 2: 2-[(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amino]-1-phenyl-ethanon;
Zwischenprodukt 1 wird mit 2-Bromo-1-phenyl-ethanon in der unter Beispiel 1, Zwischenprodukt 3 beschriebenen Weise umgesetzt. Aufarbeitung in analoger Weise und Reinigung an Kieselgel liefert das gewünschte Alkylierungsprodukt in guter Ausbeute als gelbliches Öl (R_t = 4,188 min(Methode A); MS(Cl^+) = 308,2/310,2).

Zwischenprodukt 3: 2-[(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amino]-1-phenyl-ethanol;
Zwischenprodukt 2 wird in der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 4 beschriebenen Weise mit Natriumborhydrid reduziert. Nachdem die Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigt, wird eingeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Es wird zweimal mit H_2O gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden (R_t = 4,149 min(Methode A); MS(Cl^+) = 310,2/312,2).

Zwischenprodukt 4: 6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
20 g (64,5 mmol) des Zwischenprodukts 3 werden in 55 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Diese Lösung wird zu 55 ml einer vorgekühlten konz. H_2SO_4 getropft und im Anschluss zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man auf Eis und stellt mit 6 N NaOH stark alkalisch. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das ölige Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei Zwischenprodukt 4 in 53 % Ausbeute erhalten wird (R_t = 4,444 min(Methode A); MS(Cl^+) = 292,2/294,2).

4a: (-)-6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-Trifluoracetat;
4b: (+)-6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-Trifluoracetat;

Zwischenprodukt 4 wird an einer chiralen Phase mittels HPLC in die beiden Enantiomere getrennt.

chirale Säule: Chiralpak OD 250 x 4,6 cm;

Lösungsmittel: n-Heptan/iso-Propanol 7:3 + 0,1 % TFA;

Flussrate: 1 ml/min;

R_t((-)-Enantiomer/4a) = 9,340 min;

R_t((+)-Enantiomer/4b) = 20,327 min.

2a: (+)-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Hydrochlorid;

2b: (+)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Hydrochlorid;

Eine Suspension von 500 mg (1,7 mmol) des Zwischenprodukts 4a in 10 ml Dichlormethan wird bei 0°C in 1,2 ml Chlorsulfonsäure eingetragen. Es wird eine Stunde bei 0°C und eine weitere bei Raumtemperatur gerührt. Es werden weitere 5 ml Chlorsulfonsäure zugegeben und noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man auf Eis und stellt mit $NaHCO_3$ auf einen pH-Wert von 8. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 20 ml konz. NH_3-Lösung drei Stunden auf 90°C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionslösung eingeengt und der Rückstand zwischen H_2O und Essigester verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließende Chromatographie an Kieselgel liefert 335 mg einer Mischung aus Beispiel 2a und 2b in Form eines gelben amorphen Feststoffs. Weitere Reinigung an einer präparativen HPLC liefert 212 mg der para-substituierten Titelverbindung 2a, sowie 58 mg des meta-Isomeren 2b.

Bedingungen der präparativen HPLC.

chirale Säule: Chiralpak AS 250 x 4,6 mm;

Lösungsmittel: n-Heptan/Ethanol/Methanol/Acetonitril 20:1,5:0,5:0,5

Flussrate: 1 ml/min;

R_t(Hauptfraktion)= 14,145 min (→2a);

R_t(Nebenfraktion) = 11,623 min (→2b).

Beide Fraktionen wurden in Methanol/2 N HCl -Gemischen gelöst und gefriergetrocknet, wobei die Titelverbindungen 2a und 2b in Form kristalliner Feststoffe erhalten werden konnten.

(R_t(2a) = 3,630 min (Methode A); MS(2a),(ES^+) =371,3/373,3 (M^++H)/ 412,3/ 414,3 (M^++CH_3CN); R_t (2b) = 3,668 min (Methode A); MS(2b),(ES^+) =371,3/373,3 (M^++H)/ 412,3/ 414,3 (M^++CH_3CN).

2c: (-)-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Acetat;

2d: (-)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid-Acetat;

Die Synthese der Titelverbindung erfolgt nach der unter 2a/2b beschriebenen Methode, wobei als Ausgangsverbindung das Zwischenprodukt 4b verwendet wird. Die Reinigung und Abtrennung von dem zu erwartenden meta-Isomeren erfolgt unter den folgenden Bedingungen:

chirale Säule: Chiralpak AS 250 x 4,6/12 mm;

Lösungsmittel: Acetonitril

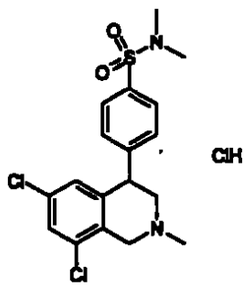
Flussrate: 1 ml/min;

R_t(Hauptfraktion)= 4,394 min (→2c);

R_t(Nebenfraktion) = 4,130 min (→2d).

Die gereinigten Produkte werden jeweils in einer 10 % Essigsäure-Lösung aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei die gewünschten Acetate als leicht g lbliche Feststoffe erhalten werden. (R_t(2c) = 3,656 min (Methode A); MS(ES^+) =371,1/373,1 (M^++H)/ 412,1/ 414,1 (M^++CH_3CN)); (R_t(2d) = 1,562 min (Methode B); MS(ES^+) =371,1/373,1 (M^++H)/ 412,1/ 414,1 (M^++CH_3CN)).

Beispiel 3: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N-dimethyl-benzolsulfonamid, Hydrochlorid;



Chlorsulfonsäure (6,6 ml) wurde vorgelegt und portionsweise 6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Zwischenprodukt 4, Beispiel 2) eingetragen. Anschließend wurde eine Stunde bei 40°C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einem Eis-Wasser-Gemisch versetzt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und in Essigester aufgenommen, der nach dem Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das anschließende Einengen lieferte 4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-chlorid als festes Rohprodukt, von dem ein Teil (150 mg) direkt in auf 10°C gekühlte Dimethylamin-Lösung (5 ml, ca. 40% in Wasser) portionsweise eingetragen wurde. Die entstandene Suspension wurde anschließend bei dieser Temperatur 1,5 h gerührt. Dann wurde mit Eiswasser versetzt, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 2 N HCl versetzt und gefriergetrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde dann mittels präparativer HPLC aufgereinigt.

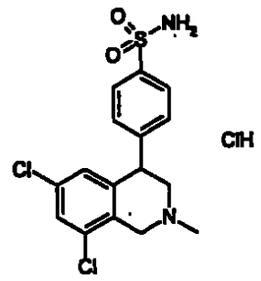
Bedingungen:
stationäre Phase: Merck Purospher RP18 (10µM) 250 x 25 mm
mobile Phase: 90% H_2O (0,05% TFA)→ 90% Acetonitril; 40 min; Fluss: 25 ml/min

Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, die wässrige Phase mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen und dann dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 2 N HCl versetzt und gefriergetrocknet. Es wurden 80 mg eines hellen Feststoffs erhalten. Dieser bestand zu ~80% aus der gewünschten Verbindung, neben ~20% eines Regioisomeren (R_t = 4,000 min (Methode A); MS(Cl^+) = 399,1).

Beispiel 4:

4a: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid, Hydrochlorid;



Zwischenprodukt 1: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-benzolsulfonylchlorid

Bei 0 °C wird 1 mmol 6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Zwischenprodukt 4, Beispiel 2) in 1 ml Chlorsulfonsäure eingetragen und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man das Reaktionsgemisch auf Eis, stellt mit 1 N NaOH auf einen pH von 7 bis 8 und extrahiert zweimal mit Essigester. Die vereinigten Essigesterphasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

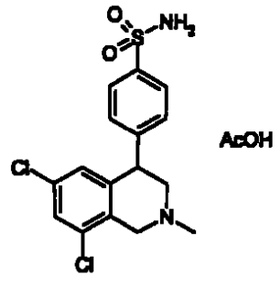
Zwischenprodukt 2: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid,

319 mg des Zwischenprodukts 1 werden in 6 ml 25% igem Ammoniak suspendiert und auf 90 °C erhitzt. Nach 3 h wird mit H_2O verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Na_2SO_4 getrocknet, wobei 165 mg der Titelverbindung erhalten werden.

4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid, Hydrochlorid;

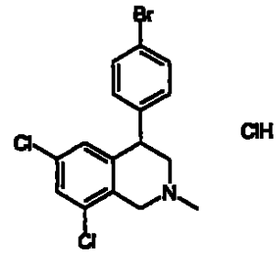
145 mg des Zwischenprodukts 2 werden in 15 ml Diethylether suspendiert und mit 1 ml etherischer HCl versetzt. Nachdem 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird der Niederschlag abgesaugt und getrocknet, wobei 136 mg des Hydrochlorids in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten werden.

4b: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid, Acetat;



255 mg des Zwischenprodukts 2, Beispiel 8 werden mit 5 ml Eisessig versetzt und 50 ml H_2O zugegeben. Nach Filtration von schwer löslichen Bestandteilen wird gefriergetrocknet, wobei 250 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Beispiel 5: 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Hydrochlorid;



Zwischenprodukt 1:

1-(4-Bromo-phenyl)-2-[(2,4-dichloro-benzyl)-methyl-amino]-ethanon;

(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amin (s. Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) und 2-Bromo-1-(4-bromo-phenyl)-ethanon werden analog der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 3 beschriebenen Methode zur Reaktion gebracht. Nach analoger Aufarbeitung und

Chromatographie an Kieselgel kann das Alkylierungsprodukt in 69 %iger Ausbeute isoliert werden.

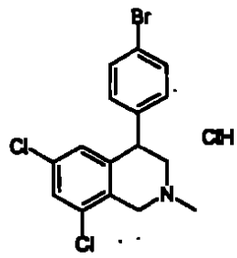
Zwischenprodukt 2: 1-(4-Bromo-phenyl)-2-[(2,4-dichloro-benzyl)-methyl-amino]-ethanol;

Zwischenprodukt 1 wird mit 2 Äquivalenten $NaBH_4$, analog zu der in Zwischenprodukt 4, Beispiel 1 beschriebenen Weise zu dem entsprechenden Alkohol reduziert, der in einer Ausbeute von 86 % isoliert werden kann.

Zwischenprodukt 3: 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

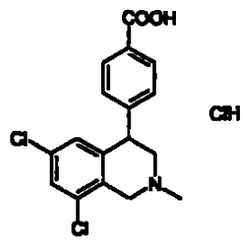
5,45 g (14,0 mmol) des 1-(4-Bromo-phenyl)-2-[(2,4-dichloro-benzyl)-methyl-amino]-ethanol werden in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0 °C mit 15 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und mit 6 N NaOH alkalisch gestellt. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei 2,6 g der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten werden.

4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Hydrochlorid;



300 mg 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin werden in 2 N HCl bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

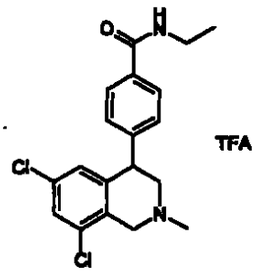
Beispiel 6: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;



4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;

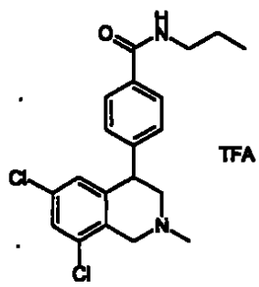
5,57 g (15 mmol) des 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Beispiel 5, Zwischenprodukt 3) werden in 150 ml abs. DMF/Benzol (1:1) gelöst. Nach dem Entgasen der Lösung werden unter Argon 1,18 g (4,5 mmol) Triphenylphosphin und 1,17 g (9 mmol) $Ca(HCO_2)_2$ zugegeben. Nach erneutem Spülen mit Argon werden 867 mg (0,75 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ zugegeben und Kohlenmonoxid in die Lösung eingeleitet. Es wird bei 120 °C gerührt. Nach sechs Stunden bei 120 °C und Stehen über Nacht unter Argon wurden nochmals 867 mg (0,75 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ zugegeben und weitere acht Stunden bei 120 °C gerührt und Kohlenmonoxid in die Lösung eingeleitet. Nach erneutem Stehen über Nacht wurden 135 mg $PdCl_2$ zugegeben und unter gleichen Bedingungen reagieren lassen. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Es wird dreimal mit 2 N NaOH extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 6 N HCl auf einen pH-Wert von 6 gestellt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol- Gemisch gereinigt, wobei 420 mg der Titelverbindung erhalten werden (R_t = 4,025 min (Methode A); MS(Cl^+) = 336,1/338,1).

Beispiel 7: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid, Trifluoracetat;



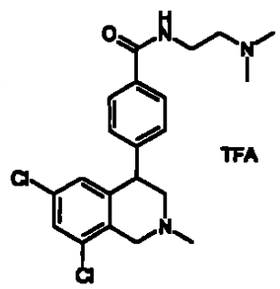
146 mg (0,43 mmol) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (s. Beispiel 6) werden in 5 ml DMF gelöst und mit 1,0 Äquivalent Triethylamin versetzt. Bei 0 °C wird eine Lösung aus 141 mg (0,43 mmol) TOTU in 3 ml DMF zugegeben. Es wird 30 min bei 0 °C, sowie 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird dann bei 0 °C zu einer Lösung aus 0,28 ml 2 M Ethylamin-Lösung und 0,06 ml (0,043 mmol) Triethylamin in 5 ml DMF gegeben und das Reaktionsgemisch drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und zweimal mit 1 N KOH, sowie einmal mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 95:5). Eine weitere Reinigung an einer präp. HPLC (Acetonitril/H_2O/Trifluoressigsäure) liefert das gewünschte Carbonsäureamid als Trifluoracetat. (R_t = 4,169 min (Methode A); MS(Cl^+) = 363,3/365,3).

Beispiel 8: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid, Trifluoracetat;



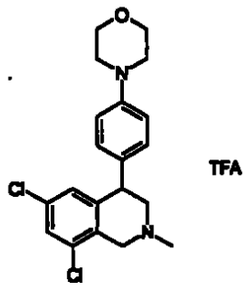
Ausgehend von n-Propylamin und 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (s. Beispiel 6) kann die Titelverbindung nach der in Beispiel 7 beschriebenen Methode hergestellt werden.
(R_t = 1,881 min (Methode B); MS(Cl^+) = 377,3/379,3).

Beispiel 9: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid, Trifluoracetat;



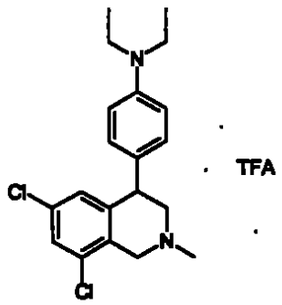
wurde analog Beispiel 7 ausgehend von Beispiel 6 und N1,N1-Dimethylethan-1,2-diamin durch eine TOTU vermittelte Kupplungsreaktion hergestellt (R_t = 1,449 min (Methode B); MS(Cl^+) = 406,3/408,3).

Beispiel 10: 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Trifluoracetat;



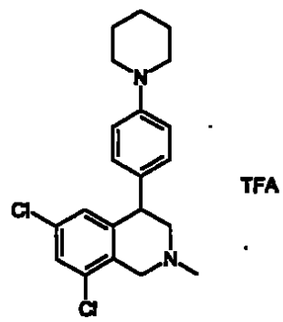
456 mg (1,4 mmol) Cs_2CO_3, 6,75 mg (0,03 mmol) Palladiumacetat, sowie 28 mg (0,045 mmol) 2,2-Bis-(diphenylphosphino)-1,1 binaphthyl werden in 5 ml abs. Toluol vorgelegt. Unter Argon wird eine Lösung aus 0,104 ml (1,2 mmol) Morpholin in 2,5 ml abs. DMF, sowie ein Lösung aus 371 mg (1,0 mmol) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in 2,5 ml abs. Toluol zugegeben und insgesamt 9 Stunden bei 100 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CH_2Cl_2 / Methanol 95:5), wobei 350 mg des gewünschten Morpholinderivats erhalten werden. Nach einer weiteren Reinigung an einer präp. HPLC können 160 mg des entsprechenden Trifluoracetats in Form eines farblosen Feststoffs isoliert werden.

Beispiel 11: [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-phenyl]-diethyl-amin, Trifluoracetat;



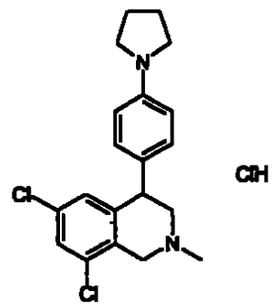
Ausgehend von Diethylamin und 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Beispiel 5, Zwischenprodukt 3) wird analog nach der in Beispiel 10 beschriebenen Methode verfahren. Reaktionsdauer: 2 Tage bei 100 °C; dreifache Menge an Pd-Katalysator und Phosphinligand. Nach präp. HPLC kann das gewünschte Trifluoracetat als farbloser Feststoff isoliert werden.

Beispiel 12: 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Trifluoracetat;



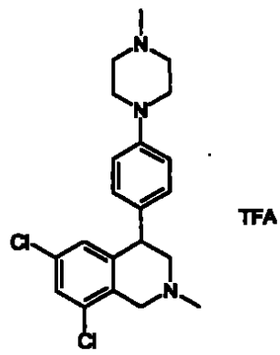
Analog zu der in Beispiel 10 beschriebenen Methode kann das gewünschte Piperidinderivat ausgehend von Piperidin und 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Beispiel 5, Zwischenprodukt 3) erhalten werden.

Beispiel 13: 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Hydrochlorid;



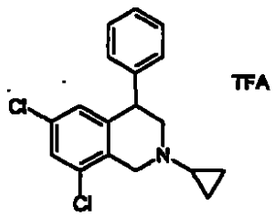
Die Reaktionsführung geschieht in Analogie zu der in Beispiel 10 beschriebenen Methode, ausgehend von Pyrrolidin und 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Beispiel 5, Zwischenprodukt 3). Nach chromatographischer Reinigung wird das erhaltene Produkt in einem DMSO/Acetonitril-Gemisch aufgenommen, wobei ein Niederschlag ausfällt. Dieser wird abfiltriert in 2 N HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wird.

Beispiel 14: 6,8-Dichloro-2-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin, Trifluoracetat;



Umsetzung von N-Methyl-piperazin und 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Beispiel 5, Zwischenprodukt 3) nach der in Beispiel 10 beschriebenen Methode liefert die Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs.

Beispiel 15: 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Trifluoracetat;



Zwischenprodukt 1:

Cyclopropyl-(2,4-dichloro-benzyl)-amin;

5,25 g (30 mmol) 2,4-Dichlorbenzaldehyd werden in 140 ml Methanol vorgelegt und bei Raumtemperatur eine Lösung aus 1,71 g (30 mmol) Cyclopropylamin zugegeben. Es wird 40 min bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss portionsweise mit 1,42 g (37,5 mmol) $NaBH_4$ versetzt. Nach Stehen über Nacht wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 2 N HCl aufgenommen. Es wird zweimal mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaOH alkalisch gestellt und wiederum zweimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt in Form eines leicht gelblichen Öls kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

Zwischenprodukt 2: 2-[Cyclopropyl-(2,4-dichloro-benzyl)-amino]-1-phenyl-ethanon;

Zwischenprodukt 1 wird in Gegenwart von Triethylamin in Dioxan mit alpha-Bromaceto-phenon nach der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 3 beschriebenen Methode zur Reaktion gebracht. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Es wird zweimal mit H_2O und zweimal mit 2 N HCl gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung weiter ungesetzt werden.

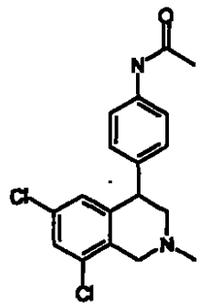
Zwischenprodukt 3: 2-[Cyclopropyl-(2,4-dichloro-benzyl)-amino]-1-phenyl-ethanol;

Zwischenprodukt 2 wird analog zu der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 4 beschriebenen Methode mit $NaBH_4$ reduziert. Zur Aufarbeitung wird eingeengt, und der Rückstand zwischen 1 N HCl und Essigester verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, Trifluoracetat;
Zwischenprodukt 3 (1,9 g) wird ohne weitere Reinigung in 10 ml Dichlormethan gelöst und nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode mit konz. H_2SO_4 cyclisiert. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eis gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 5:1 → 3:1) liefert 200 mg eines gelblichen Öls das einer weiteren Reinigung an einer präp. HPLC unterworfen wird. Hierbei werden 184 mg der Titelverbindung als Trifluoracetat erhalten.

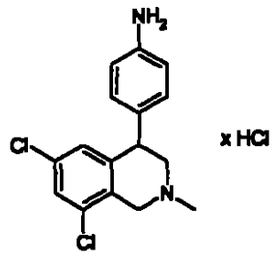
Beispiel 16: 16a: (-)-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
16b: (+)-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

(+ und -)



500 mg der Titelverbindung aus Beispiel 1 werden an einer chiralen Phase getrennt, wobei ca. 250 mg der beiden enantiomeren Acetamide 16a und 16b erhalten werden.
chirale Säule: Chiralpak OD 250 x 4,6 mm;
Lösungsmittel: Acetonitril;
Flussrate: 1 ml/min;
R_t((-)-Enantiomer/16a) = 5,856 min;
R_t((+)-Enantiomer/16b) = 8,613 min.

Beispiel 17: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin, Hydrochlorid;



Zwischenprodukt 1:

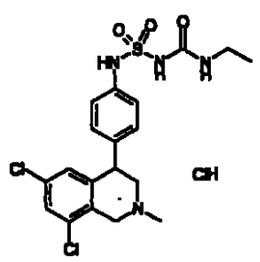
4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

3,0 g (8,6 mmol) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 1) werden in 100 ml 20%iger Natriumethanolat-Lösung gelöst und vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es werden weitere 2,0 g (29,4 mmol) festes Natriumethanolat zugegeben und noch drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 200 ml H_2O aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung erfolgt eine Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Heptan 1:1), wobei das Anilin in quantitativer Ausbeute als gelbliches Öl erhalten wird.

4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin, Hydrochlorid;

200 mg (0,65 mmol) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin werden in 30 ml ethanolischer HCl gelöst. Die klare Lösung wird i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet, wobei 208 mg des gewünschten Hydrochlorids isoliert werden können.

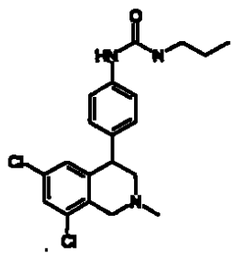
Beispiel 18: N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff, Hydrochlorid



1,0 mmol 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-sulfonamid (Beispiel 4, Zwischenprodukt 2) wird in 15 ml trockenem Aceton mit 350

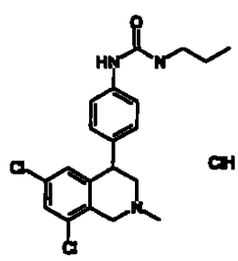
mg (2,5 eq.) K_2CO_3 versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus 2,5 eq Ethylisocyanat in Aceton zugetropft und die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in H_2O aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 6 N HCl angesäuert und der entstanden Niederschlag abgesaugt. Waschen mit Essigester und Trocknen i. Vak. liefert die Titelverbindung in guter Ausbeute.

Beispiel 19: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff;



Zu einer Lösung aus 500 mg (1,63 mmol) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (s. Beispiel 17) in 15 ml Toluol wird unter Rühren eine Lösung aus 0,17 g (2,0 mmol) n-Propylisocyanat in Toluol zugetropft. Nach einer Stunde bei 40 °C werden weitere 0,17 g n-Propylisocyanat zugegeben und eine Stunde bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit H_2O und Ether verrieben. Trocknen liefert 503 mg des gewünschten n-Propyl-Harnstoffs.

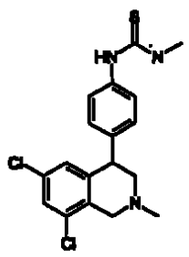
19a: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff, Hydrochlorid;



450 mg 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff werden in einem Gemisch aus 2 N HCl und THF gelöst. Die klare

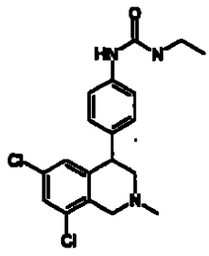
Lösung wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Trocknen liefert 473 mg des gewünschten Hydrochlorids.

Beispiel 20: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl- thioharnstoff;



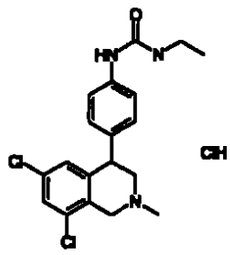
Ausgehend von 500 mg (1,63 mmol) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (s. Beispiel 17) und 220 mg (3,0 mmol) Methylisothiocyanat wird analog der in Beispiel 19 beschriebenen Methode verfahren, wobei 245 mg des gewünschten Thioharnstoffs isoliert werden können.

Beispiel 21: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl- harnstoff;



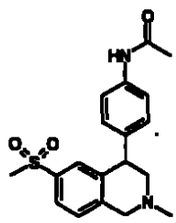
Die Herstellung erfolgt analog zu der in Beispiel 19 beschriebenen Methode, ausgehend von 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (500 mg; 1,63 mmol) und Ethylisocyanat (284 mg/ 4 mmol).

21a: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff, Hydrochlorid;



Die Überführung in das entsprechende Hydrochlorid erfolgt analog zu der in Beispiel 19a beschriebenen Methode.

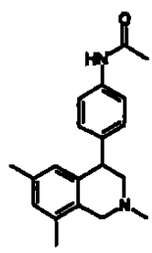
Beispiel 22: N-[4-(6-Methanesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;



Zwischenprodukt 1: (4-Methanesulfonyl-benzyl)-methyl-amin
wird ausgehend von 1-Bromomethyl-4-methanesulfonyl-benzol und Methylamin in dem Fachmann bekannter Weise synthetisiert.

Die Herstellung der Titelverbindung geschieht analog zu der in Beispiel 1 angegebenen Syntheseroute ausgehend von (4-Methanesulfonyl-benzyl)-methyl-amin (Zwischenprodukt 1) und N-[4-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 1, Zwischenprodukt 2).

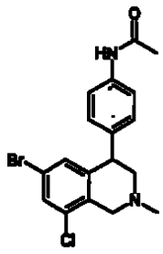
Beispiel 23: N-[4-(2,6,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;



Ausgehend von (2,4-Dimethyl-benzyl)-methyl-amin, welches aus 1-Bromomethyl-2,4-dimethyl-benzol und Methylamin in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt

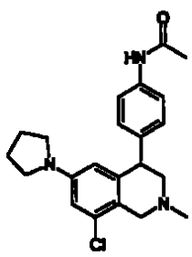
werden kann, und N-[4-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 1, Zwischenprodukt 2) wird nach der in Beispiel 1 angeführten Syntheseroute verfahren.

Beispiel 24: N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;



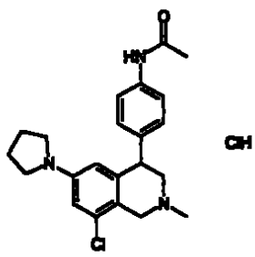
Ausgehend von (4-Bromo-2-chloro-benzyl)-methyl-amin, welches aus 4-Bromo-1-bromomethyl-2-chloro-benzol und Methylamin in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt werden kann, und N-[4-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 1, Zwischenprodukt 2) wird nach der in Beispiel 1 angeführten Syntheseroute verfahren.

Beispiel 25: N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;



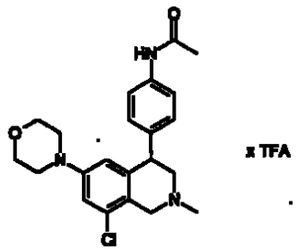
1,02 g (3,12 mmol) Cs_2CO_3, 8,8 mg (0,04 mmol) Palladiumacetat sowie 36,1 mg (0,06 mmol) 2,2-Bis-diphenylphosphino-1,1-binaphthyl werden unter Argon in 6,5 ml abs. Toluol vorgelegt. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus 512 mg (1,3 mmol) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid (Beispiel 24) in 4 ml abs. DMF, sowie eine Lösung aus 111 mg (1,56 mmol) Pyrrolidin in 4 ml DMF zugegeben und 7 Stunden auf 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch chromatographiert, wobei 360 mg der Beispielverbindung isoliert werden können.

25a: N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid, Hydrochlorid;



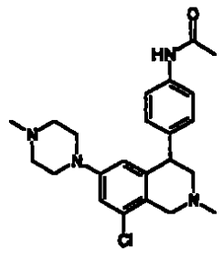
320 mg N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid werden in 20 ml ethanolischer HCl gelöst, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird in H_2O aufgenommen und gefriergetrocknet.

Beispiel 26: N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid, Trifluoracetat;



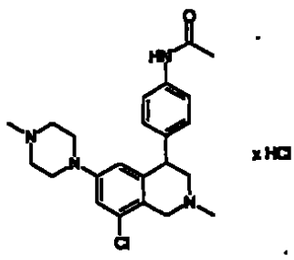
Der Herstellung erfolgt analog zu der in Beispiel 25 beschriebenen Methode ausgehend von N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 24) und Morpholin. An die chromatographische Trennung an Kieselgel schloss sich eine weitere Reinigung an einer präp. HPLC an.

Beispiel 27: N-{4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;



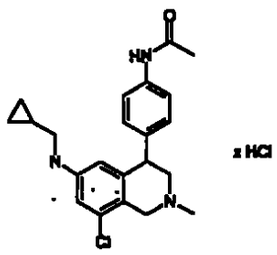
Der Herstellung erfolgt analog zu der in Beispiel 25 beschriebenen Methode ausgehend von N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 24) und N-Methyl-piperazin.

27a: N-{4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid, Hydrochlorid;



220 mg N-{4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid werden in wenig Methanol gelöst, mit 2 N HCl verdünnt und gefriergetrocknet, wobei 226 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten wurden.

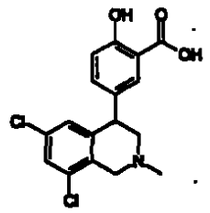
Beispiel 28: N-{4-[8-Chloro-6-(cyclopropylmethyl-amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid, Hydrochlorid;



Der Herstellung erfolgt analog zu der in Beispiel 25 beschriebenen Methode ausgehend von N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid (Beispiel 24) und C-Cyclopropyl-methylamin. An die

chromatographische Trennung an Kieselgel schloss sich eine weitere Reinigung an einer präp. HPLC an. Die gereinigte Verbindung wurde in 1 N HCl gelöst, mit H_2O verdünnt und gefriergetrocknet.

Beispiel 29: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;



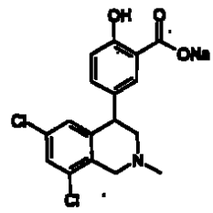
Zwischenprodukt 1: 5-Acetyl-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester
wird in dem Fachmann bekannter Weise aus 5-Acetyl-2-hydroxy-benzoesäure durch säurekatalysierte Veresterung hergestellt.

Zwischenprodukt 2: 5-(2-Bromo-acetyl)-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester
wird nach bekannten Methoden aus 5-Acetyl-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester analog dem in Beispiel 1, Zwischenprodukt 2 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Zwischenprodukt 3: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester
Ausgehend von 5-(2-Bromo-acetyl)-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester und 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (s. Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) wird die Titelverbindung nach der in Beispiel 1 dargelegten Syntheseroute synthetisiert.

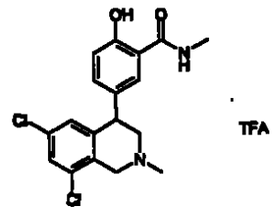
5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;
6,8 g (18 mmol) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester werden in dem Fachmann bekannter Weise in einem Ethanol / 2 N KOH-Gemisch verseift, wobei 5,4 g der freien Säure erhalten werden.

29a: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure, Natriumsalz;



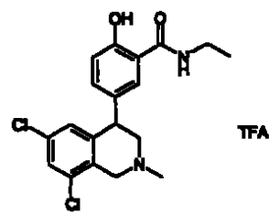
352 mg (1 mmol) der freien Säure 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure werden in 10 ml 0,1 M NaOH gelöst, mit H_2O verdünnt und gefriergetrocknet, wobei 375 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Beispiel 30: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-N-methyl- benzamid, Trifluoracetat;



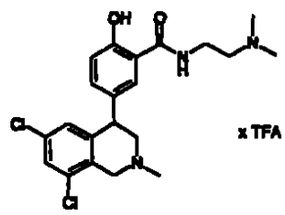
Ausgehend von 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure kann die Titelverbindung in einer TOTU-vermittelten Reaktion mit Methylamin analog der in Beispiel 7 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 31: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-ethyl-2-hydroxy- benzamid, Trifluoracetat;



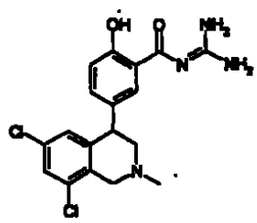
Ausgehend von 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure kann die Titelverbindung in einer TOTU-vermittelten Reaktion mit Ethylamin analog der in Beispiel 7 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 32: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)- 2-hydroxy-benzamid, Trifluoracetat;



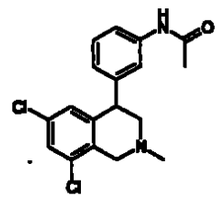
Ausgehend von 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure kann die Titelverbindung in einer TOTU-vermittelten Reaktion mit N1,N1-Dimethyl-ethan-1,2-diamin analog der in Beispiel 7 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 33: N-[5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoyl]- guanidin;



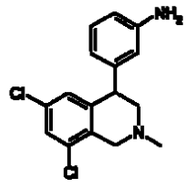
Zu einer Lösung von 2,39 g (25 mmol) Guanidin-Hydrochlorid in 15 ml abs. DMF werden 2,52 g Kalium-tert-butylat gegeben und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eine Lösung von 950 mg (2,5 mmol) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure-ethylester (Beispiel 29, Zwischenprodukt 3) in 10 ml abs. DMF zugegeben und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem keine Umsatzsteigerung mehr festgestellt werden kann, wird vom Niederschlag abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 2 N HCl aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit KOH auf einen pH von ca. 10 gestellt, wobei das gewünschte Acylguanidin als farbloser Niederschlag ausfällt. Absaugen und Trocknen liefert 793 mg der Titelverbindung.

Beispiel 34: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;



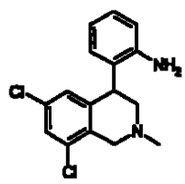
N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
Die Herstellung des gewünschten meta-Acetanilids erfolgt analog der für Beispiel 1 angegebenen Syntheseroute, ausgehend von N-(3-Acetyl-phenyl)-acetamid und 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) in vier analogen Stufen.

Beispiel 35: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;



Die Acetylabspaltung aus N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid (Beispiel 34) gelingt nach der in Beispiel 17, Zwischenprodukt 1 beschriebenen Methode in Gegenwart von Natriumethanolat.

Beispiel 36: 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;



Zwischenprodukt 1: N-[2-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid;
31 g (0.175 mol) N-(2-Acetylphenyl)-acetamid (hergestellt durch Acylieren von 2-Aminoacetophenon mit Acetylchlorid nach Fuerstner, Alois; Jumbam, Denis N.; Tetrahedron; 48; 29; 5991-6010, (1992)) werden in 200 ml Eisessig gelöst. Man gibt 127 ml 33%-iger HBr in Eisessig zu und lässt dann bei Raumtemperatur 8,75 ml (0,175 mol) Brom langsam zulaufen. Der Ansatz wird über Nacht bei Raum-

Temperatur gerührt. Der Ansatz wird in 1,5 L Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, gut mit Eiswasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt enthält laut HPLC und NMR etwas Edukt und doppelt bromiertes Produkt, ist aber für die weitere Umsetzung sauber genug (ca. 85%ig). Ausbeute: 43 g

Zwischenprodukt 2: N-(2-{2-[(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amino]-acetyl}-phenyl)-acetamid;

12,4 g (65,24 mmol) 2,4-Dichlor-N-methylbenzylamin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) werden in 200 ml Dioxan gelöst. Dazu gibt man 19,96 g des Rohproduktes der vorstehenden Bromierung, ebenfalls in 200 ml Dioxan gelöst, und 45 ml Triethylamin. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird evaporiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (20,4 g) ist laut NMR für die weitere Umsetzung sauber genug.

Zwischenprodukt 3: N-(2-{2-[(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-acetamid;

20 g des Rohproduktes der vorhergehenden Stufe (ca. 50 mMol) werden in 200 ml Methanol gelöst und im Eisbad auf < 5 °C gekühlt. Dazu gibt man unter gutem Rühren portionsweise 4,3 g (109 mMol) Natriumborhydrid, so dass die Innentemperatur 10 °C nicht überschreitet. Anschließend wird noch 30 Min. im Eisbad und 1h bei RT nachgerührt. Nach Stehen über Nacht wird der Ansatz evaporiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, 3x mit Wasser und 1x mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (19,4 g) wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Zwischenprodukt 4: 1-(2-Amino-phenyl)-2-[(2,4-dichloro-benzyl)-methyl-amino]-ethanol;

10g des Rohproduktes aus der vorhergehenden Stufe werden in 300 ml Methanol gelöst. Man gibt 200 ml conc. Salzsäure zu und rührt 10h bei 50 °C. Man lässt

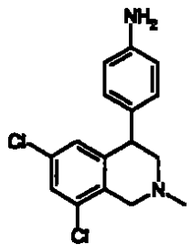
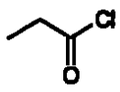
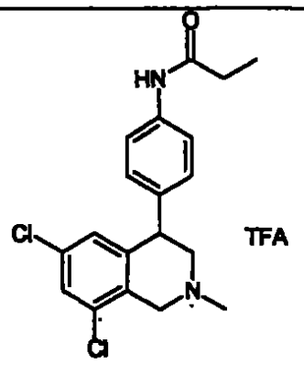
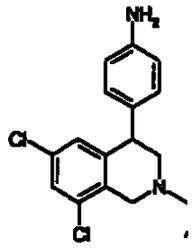
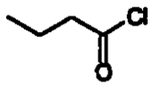
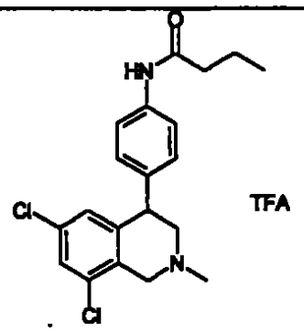
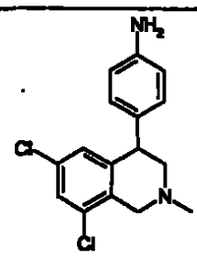
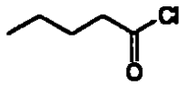
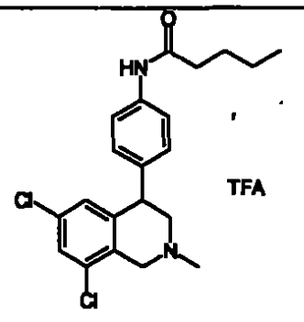
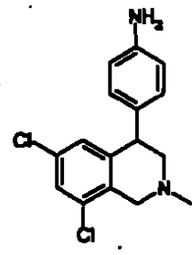
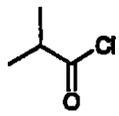
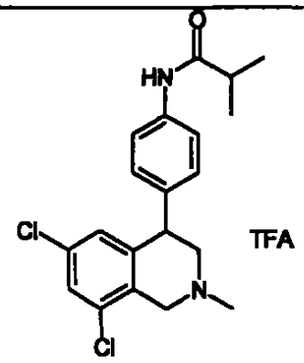
abkühlen, gießt den Ansatz in Wasser ein und stellt den pH-Wert mit 20%-iger NaOH auf 10-12 ein. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und evaporiert. Das Rohprodukt (9,9 g) enthält etwas Kochsalz, was jedoch für die weitere Umsetzung nicht stört.

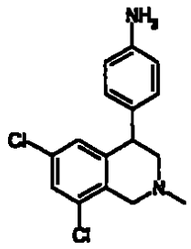
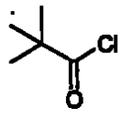
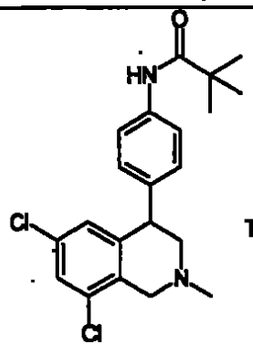
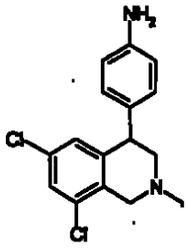
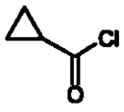
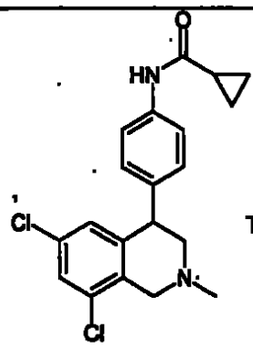
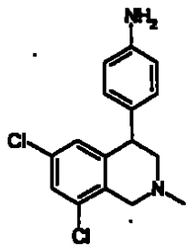
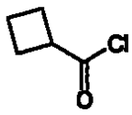
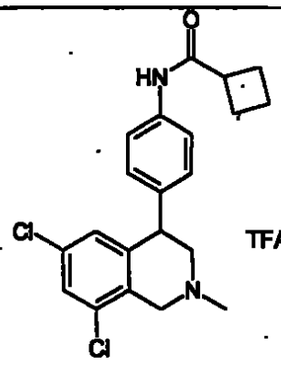
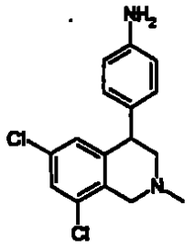
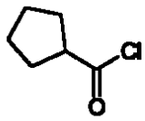
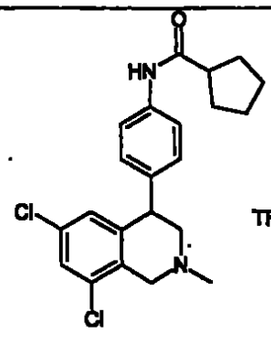
2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;
9,9 g des Rohproduktes aus der vorhergehenden Stufe werden in 350 ml Chloroform gelöst. Unter Kühlung im Eisbad lässt man 123 ml conc. Schwefelsäure zutropfen. Man rührt 2h im Eisbad nach, lässt dann langsam auf RT kommen und erhitzt schließlich über Nacht auf 50 °C. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eis gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt (pH > 10). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase 2x mit Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und evaporiert.

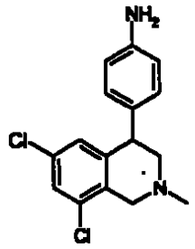
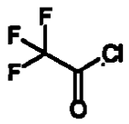
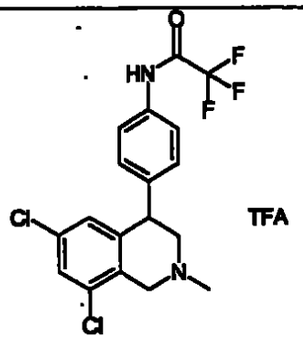
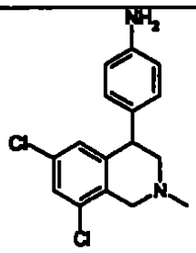
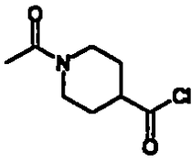
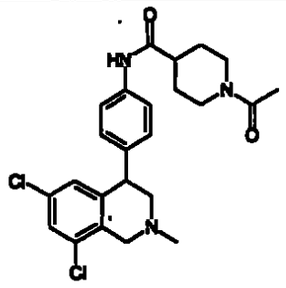
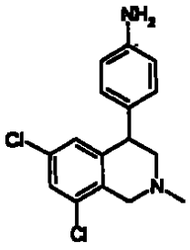
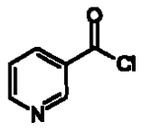
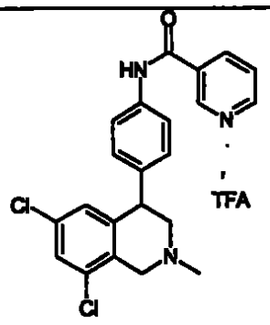
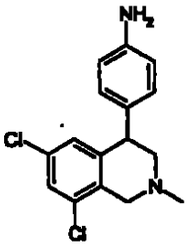
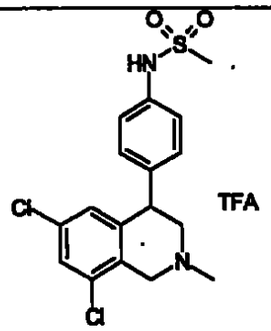
Allgemeine Vorschrift für die Herstellung der Beispielverbindungen 37 bis 77:
154 mg (0,5 mmol) der Titelverbindungen aus Beispiel 35, Beispiel 36 oder Beispiel 17, Zwischenprodukt 1 werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 0,076 ml (0,55 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0 °C wird eine Lösung von 1,1 Äquivalenten (0,55 mmol) eines Säurechlorids in 5 ml Dichlormethan zugegeben und über Nacht auftauend gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 ml Essigester gelöst und je einmal mit 5 %iger $NaHCO_3$-Lösung, sowie 5 %iger NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels schließt sich eine Endreinigung an einer präp. HPLC an.

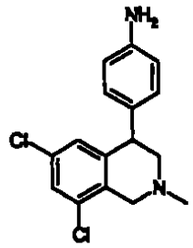
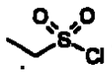
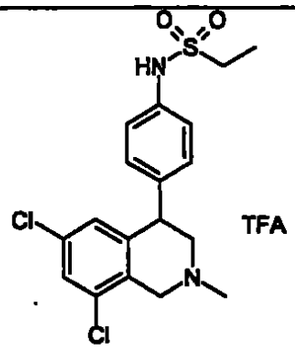
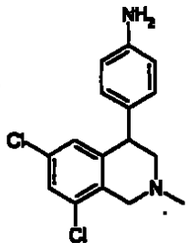
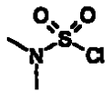
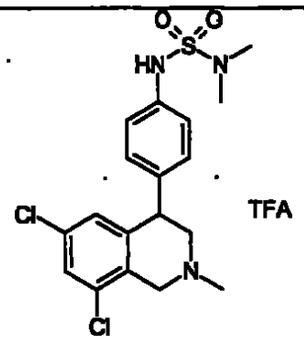
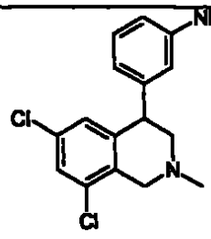
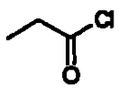
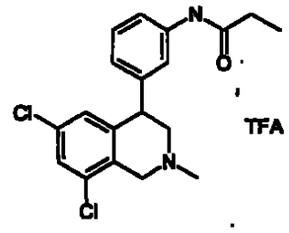
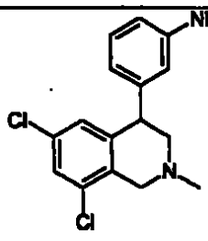
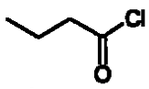
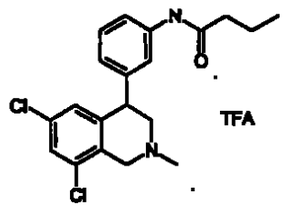
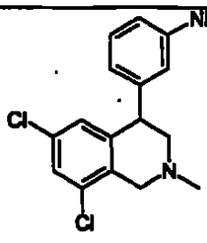
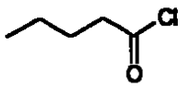
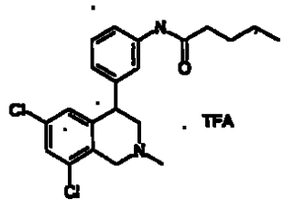
Tabelle 1:

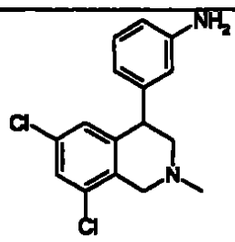
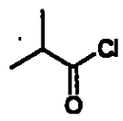
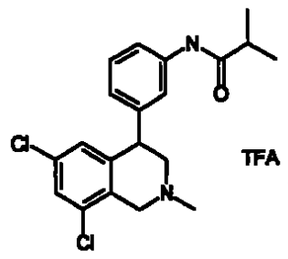
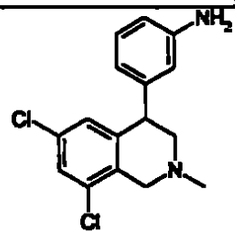
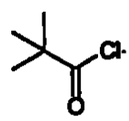
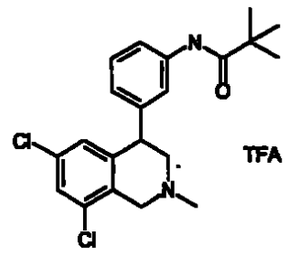
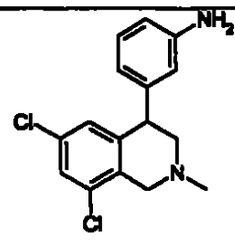
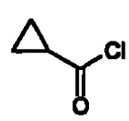
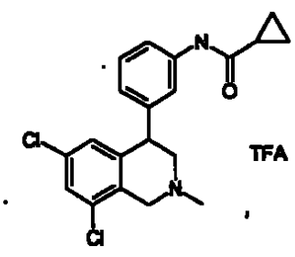
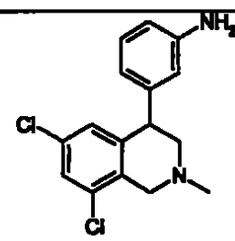
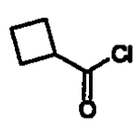
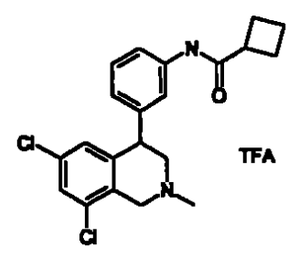
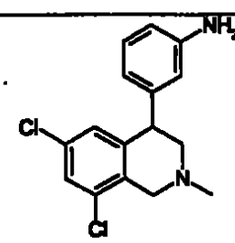
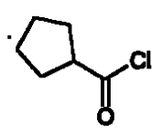
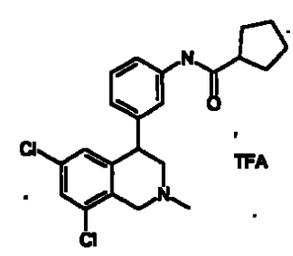
Beispiel	Edukt 1 / Anilin	Edukt 2 / Säurechlorid	Produkt

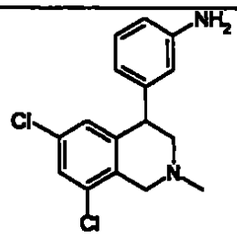
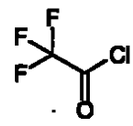
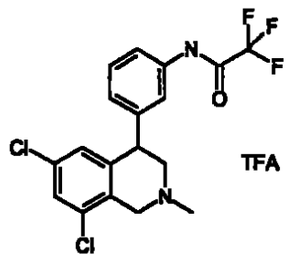
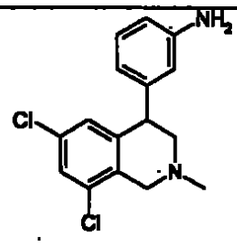
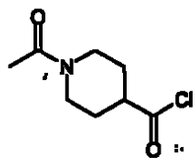
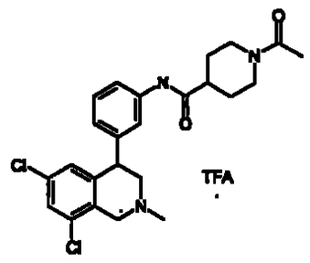
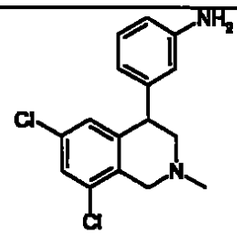
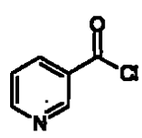
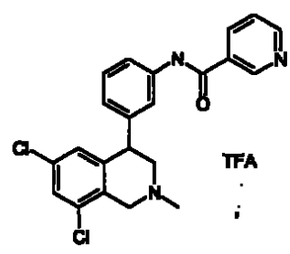
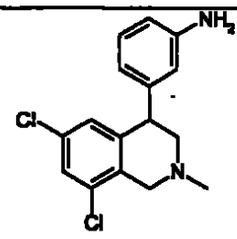
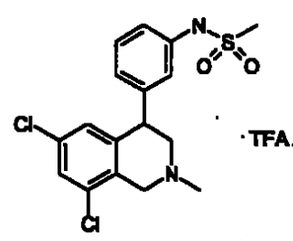
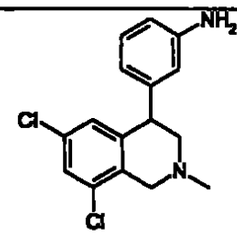
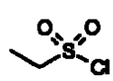
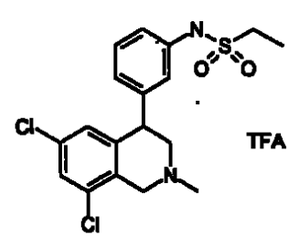
37	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
38	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
39	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
40	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA

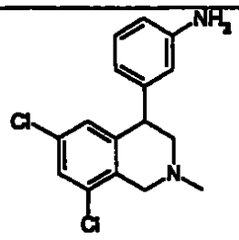
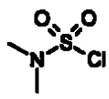
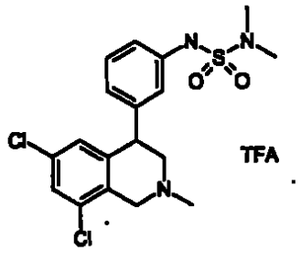
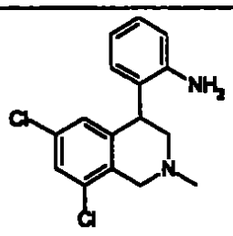
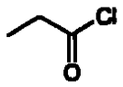
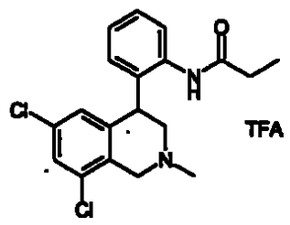
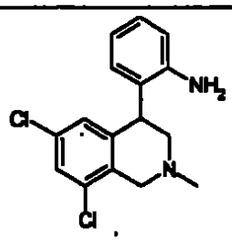
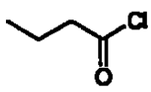
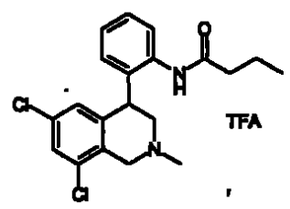
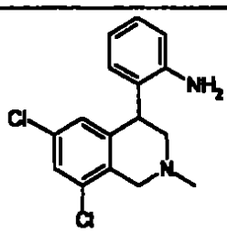
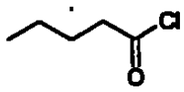
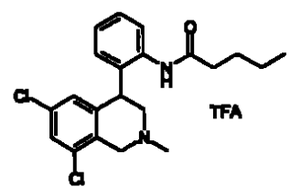
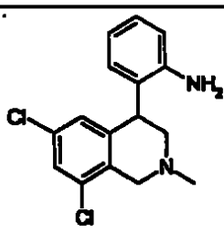
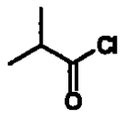
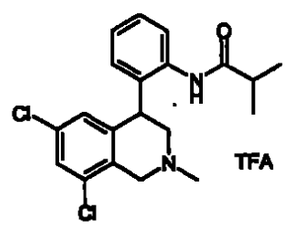
41	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
42	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
43	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
44	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA

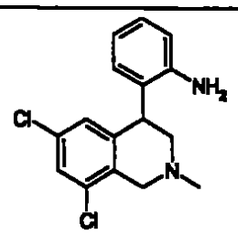
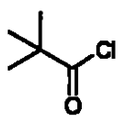
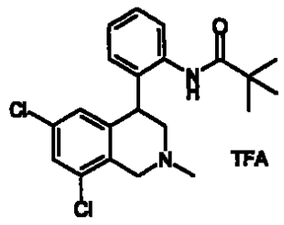
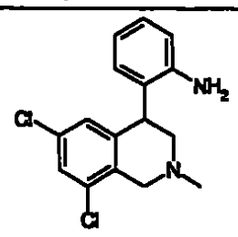
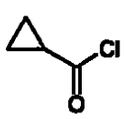
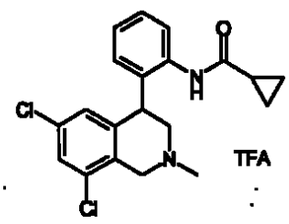
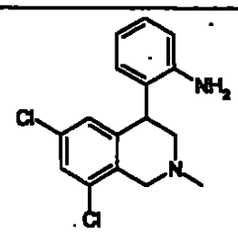
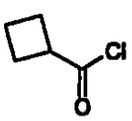
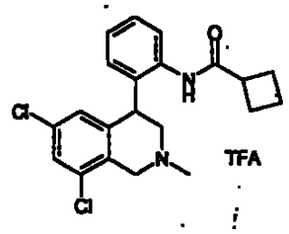
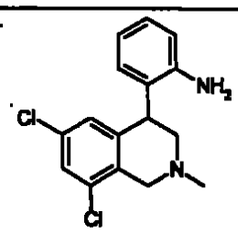
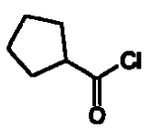
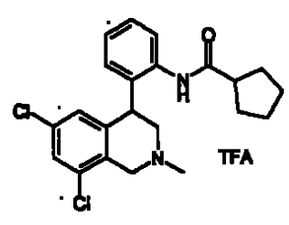
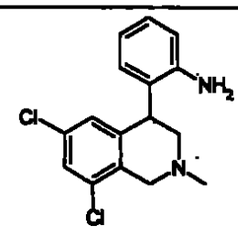
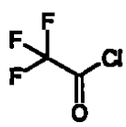
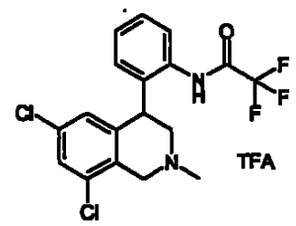
45	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
46 *	 Bsp. 17, Zwp. 1		
47	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
48	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA

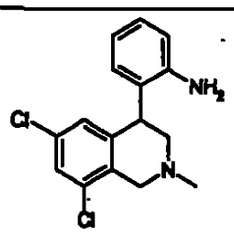
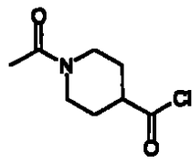
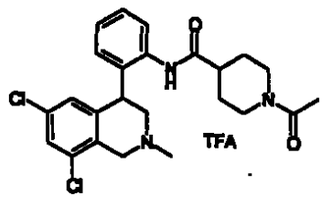
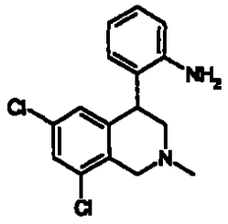
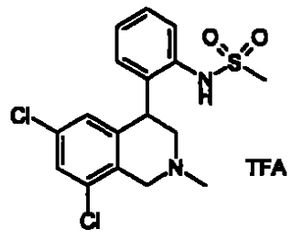
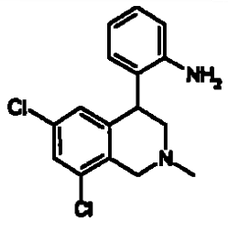
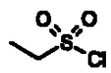
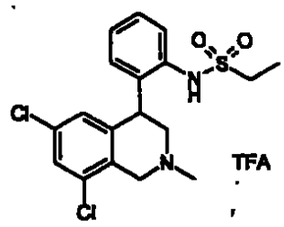
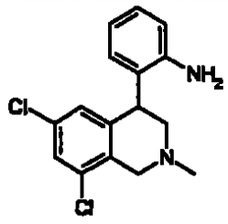
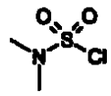
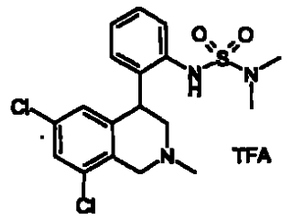
49	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
50	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
51	 Bsp. 35		 TFA
52	 Bsp. 35		 TFA
53	 Bsp. 35		 TFA

54	 Bsp. 35		 TFA
55	 Bsp. 35		 TFA
56	 Bsp. 35		 TFA
57	 Bsp. 35		 TFA
58	 Bsp. 35		 TFA

59	 Bsp. 35		 TFA
60	 Bsp. 35		 TFA
61	 Bsp. 35		 TFA
62	 Bsp. 35		 TFA.
63	 Bsp. 35		 TFA

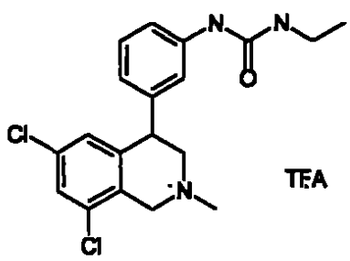
64	 Bsp. 35		 TFA
65	 Bsp. 36		 TFA
66	 Bsp. 36		 TFA
67	 Bsp. 36		 TFA
68	 Bsp. 36		 TFA

69	 Bsp. 36		 TFA
70	 Bsp. 36		 TFA
71	 Bsp. 36		 TFA
72	 Bsp. 36		 TFA
73	 Bsp. 36		 TFA

74	 Bsp. 36		 TFA
75	 Bsp. 36		 TFA
76	 Bsp. 36		 TFA
77	 Bsp. 36		 TFA

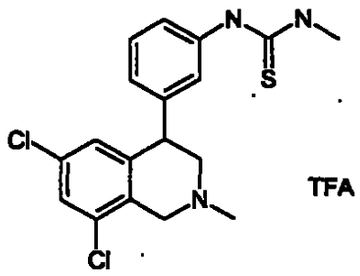
*) Produkt fällt aus der Reaktionslösung aus und bedarf keiner weiteren Reinigung

Beispiel 78: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff, Trifluoracetat;



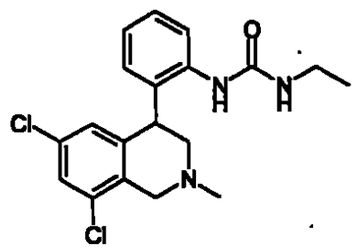
0,355 mmol der Beispielverbindung 35 werden in 5 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 0,39 mmol Ethylisocyanat versetzt. Nach Stehen über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss wird vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt an einer präparativen HPLC gereinigt, wobei die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wird.

Beispiel 79: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl- thioharnstoff, Trifluoracetat;



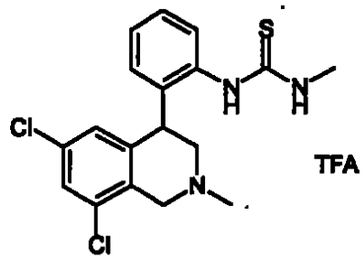
Ausgehend von Beispielverbindung 35 und Methylisothiocyanat wird die Titelverbindung nach der in Beispiel 78 beschriebenen Methode synthetisiert.

Beispiel 80: 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;



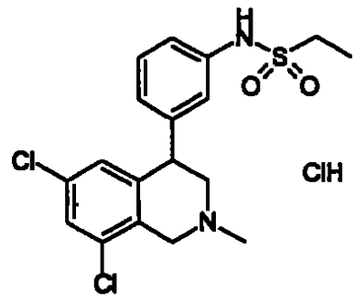
Ausgehend von Beispielverbindung 36 und Ethylisocyanat wird analog Beispiel 78 verfahren. Zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen, wobei der gewünschte Ethylharnstoff als farbloser Feststoff erhalten wird.

Beispiel 81: 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl- thiohamstoff, Trifluoracetat;



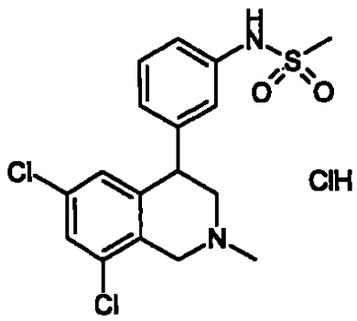
Beispielverbindung 36 und Methylisothiocyanat werden analog der in Beispiel 78 beschriebenen Methode umgesetzt.

Beispiel 82: Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid, Hydrochlorid;



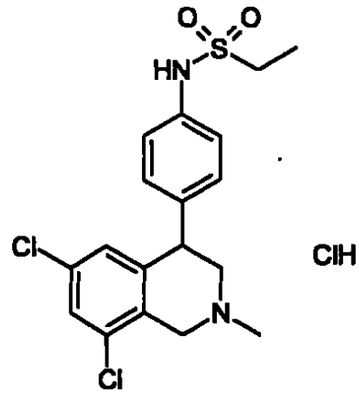
307,1 mg (1 mmol) der Beispielverbindung 35 werden in 10 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0,19 g (1,5 mmol) Ethansulfonylchlorid, sowie einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das so erhaltene Sulfonamid wird in einem THF/2N HCl-Gemisch gelöst und wiederum i. Vak. eingeengt, wobei 208 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten werden.

Beispiel 83: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid, Hydrochlorid;



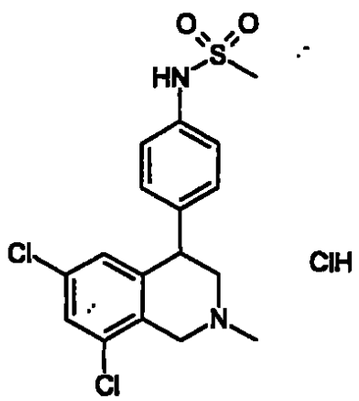
Ausgehend von Beispielverbindung 35 und Methansulfonylchlorid wird analog der in Beispiel 82 beschriebenen Methode verfahren.

Beispiel 84: Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid, Hydrochlorid;



Ausgehend von Beispielverbindung 17, Zwischenprodukt 1 und Ethansulfonyl-chlorid wird analog der in Beispiel 82 beschriebenen Methode verfahren.

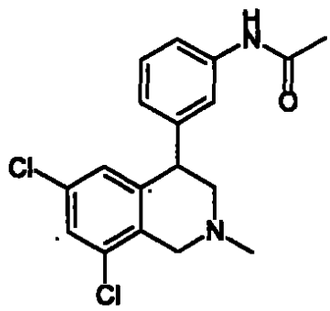
Beispiel 85: N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid, Hydrochlorid;



Ausgehend von Beispielverbindung 17, Zwischenprodukt 1 und Methansulfonyl-chlorid wird analog der in Beispiel 82 beschriebenen Methode verfahren.

Beispiel 86: 86a: (-)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
86b: (+)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

(+ und -)



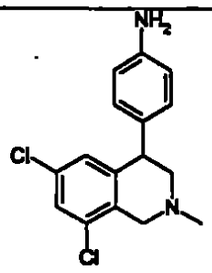
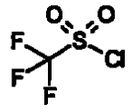
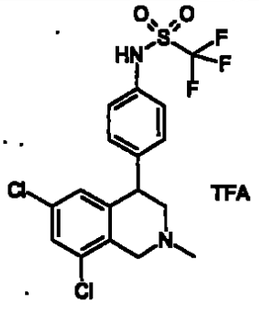
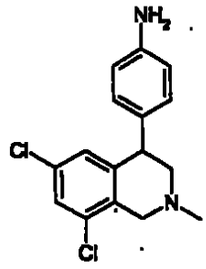
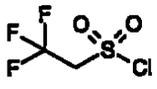
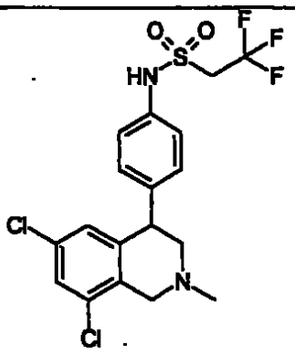
2,0 g der Titelverbindung aus Beispiel 34 werden an einer chiralen Phase getrennt, wobei ca. 1,0 g der beiden enantiomeren Acetamide 86a und 86b erhalten werden.
chirale Säule: Chiralpak ADH/31 250 x 4,6 mm;
Lösungsmittel: Acetonitril;
Flussrate: 1 ml/min;
R_t((-)-Enantiomer/86a) = 5,541 min;
R_t((+)-Enantiomer/86b) = 7,033 min.

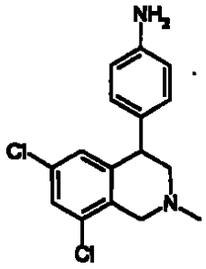
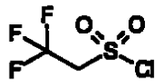
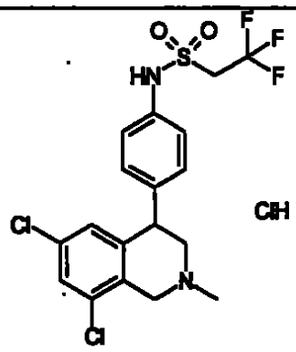
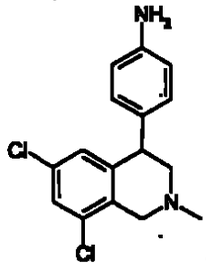
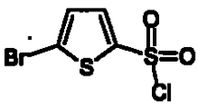
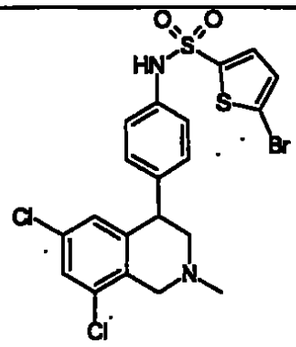
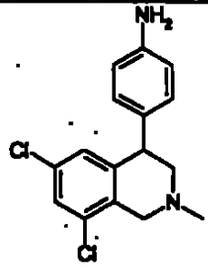
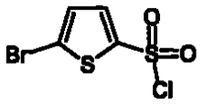
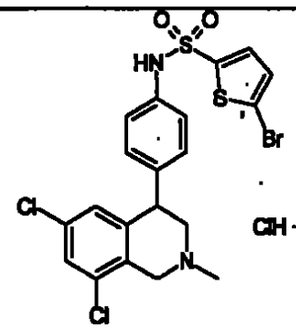
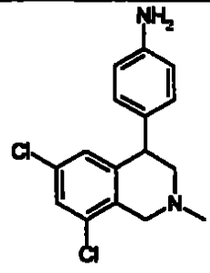
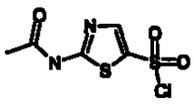
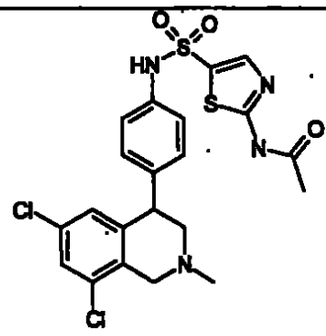
Allgemeine Vorschrift für die Herstellung der Beispielverbindungen 87 bis 98
1,0 mmol 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 17, Zwischenprodukt 1), bzw. 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-

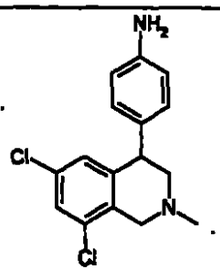
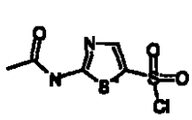
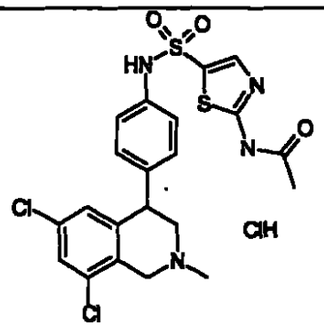
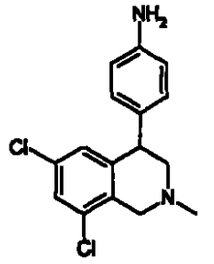
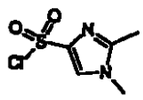
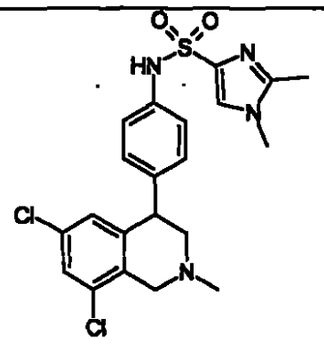
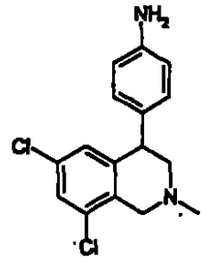
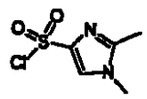
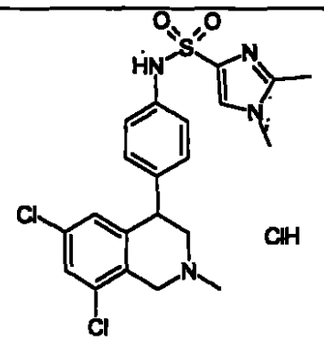
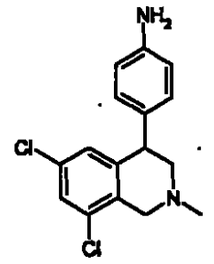
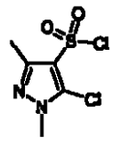
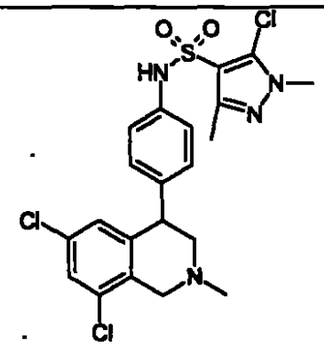
isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 35) wird in 10 ml Pyridin vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 1,2 Äquivalenten des entsprechenden Sulfonsäurechlorids (s. Tabelle 2) in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Je nach Reaktionsfortschritt wird eine katalytische Menge DMAP zugegeben und gegebenenfalls die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht bis keine Umsatzsteigerung mehr festgestellt werden kann. Zur Aufarbeitung wird eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und ges. $NaHCO_3$-lsg. verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und noch einmal mit ges. $NaHCO_3$-lsg. und H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird das so erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Zur Überführung der so erhaltenen Produkte in die entsprechenden Hydrochloride werden die Substanzen in 2 N HCl oder ethanolischer HCl gelöst und vom Lösungsmittel befreit, wobei die gewünschten HCl-Salze erhalten werden.

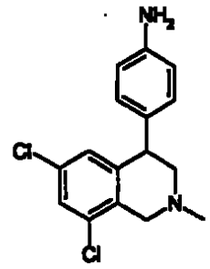
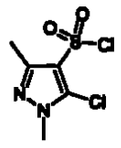
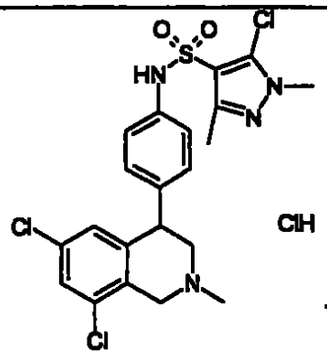
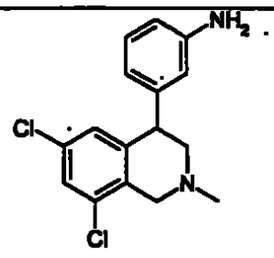
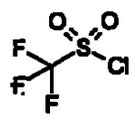
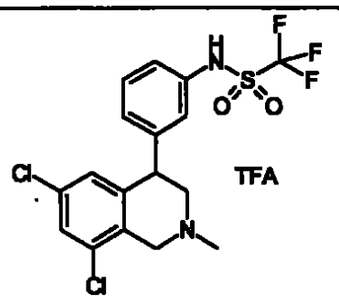
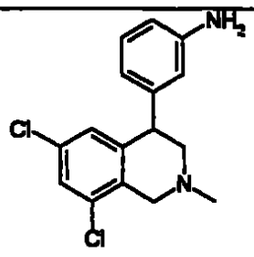
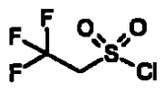
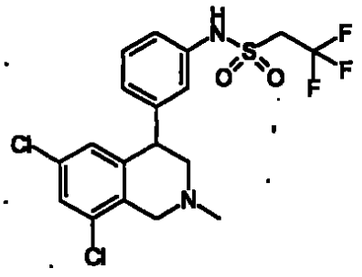
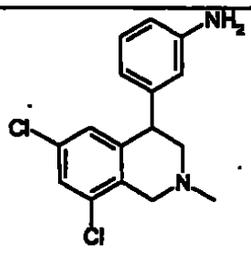
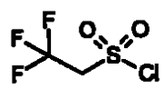
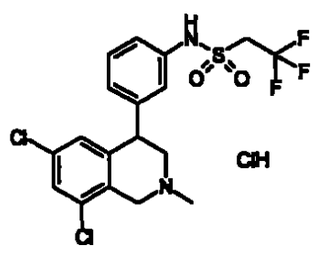
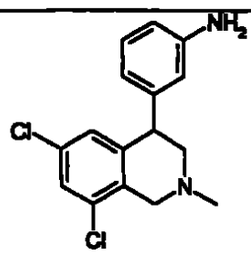
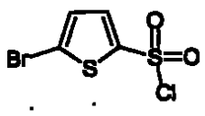
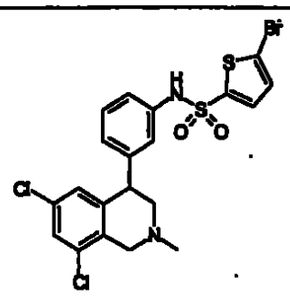
Bei einer Reinigung an einer präparativen HPLC-Anlage werden die entsprechenden Produkte als Trifluoracetate erhalten.

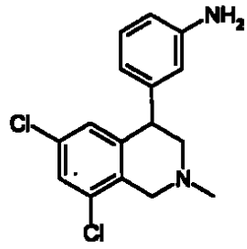
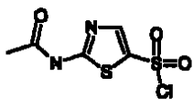
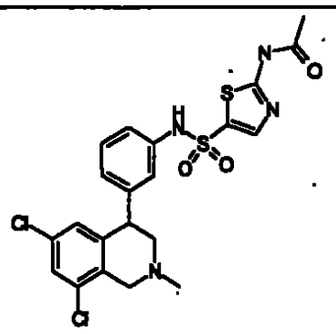
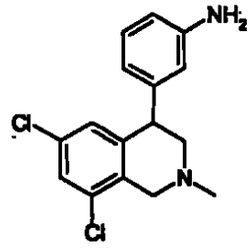
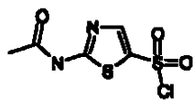
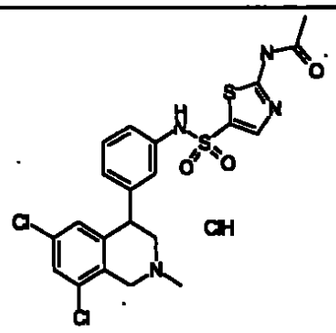
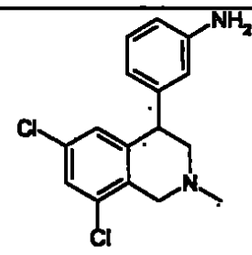
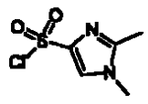
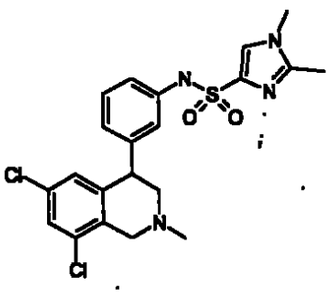
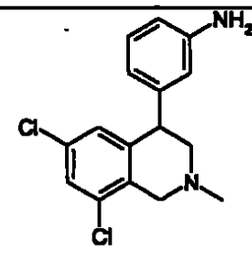
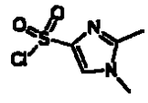
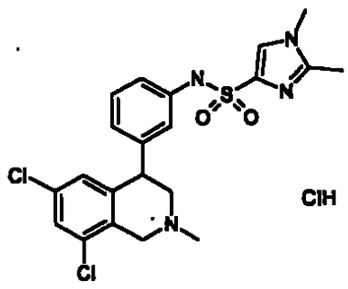
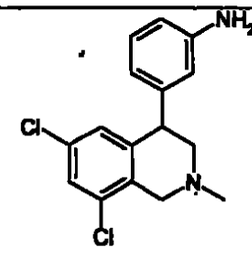
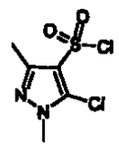
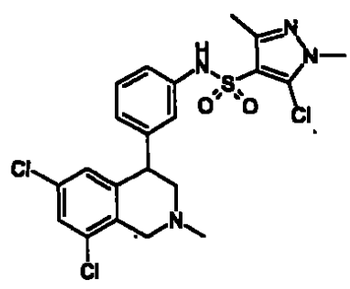
Tabelle 2:

Beispiel	Edukt 1 / Anilin	Edukt 2 / Säurechlorid	Produkt
87	 Bsp. 17, Zwp. 1		 TFA
88	 Bsp. 17, Zwp. 1		

88a	 Bsp. 17, Zwp. 1		
89	 Bsp. 17, Zwp. 1		
89a	 Bsp. 17, Zwp. 1		
90	 Bsp. 17, Zwp. 1		

90a	 Bsp. 17, Zwp. 1		
91	 Bsp. 17, Zwp. 1		
91a	 Bsp. 17, Zwp. 1		
92	 Bsp. 17, Zwp. 1		

92a	 Bsp. 17, Zwp. 1		 ClH
93	 Bsp. 35		 TFA
94	 Bsp. 35		
94a	 Bsp. 35		 ClH
95	 Bsp. 35		

96	 Bsp. 35		
96a	 Bsp. 35		
97	 Bsp. 35		
97a	 Bsp. 35		
98	 Bsp. 35		

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Beispielverbindungen 99 bis 110

Herstellung der Aminkomponente

4,0 mmol des aromatischen Aldehyds (s. Tabelle 3) werden mit 8,0 mmol des aliphatischen Amins (s. Tabelle 3) in Methanol 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss, je nach Reaktionsfortschritt, portionsweise mit 0,67 bis 2,0 eq. $NaBH_4$ versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 1 N HCl aufgenommen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaOH auf einen pH-Wert von 11 bis 12 eingestellt und wiederum mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Die weitere Reinigung geschieht durch Chromatographie an Kieselgel oder an einer präp. HPLC.

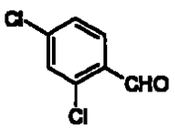
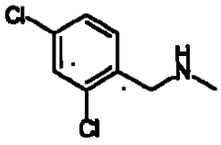
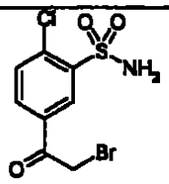
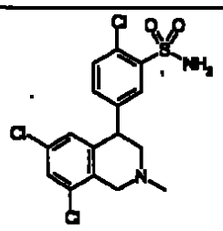
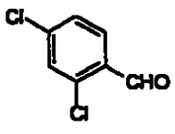
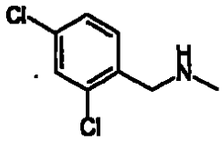
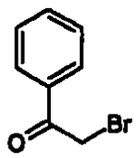
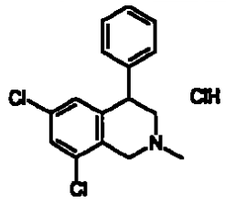
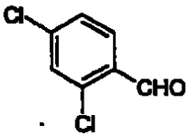
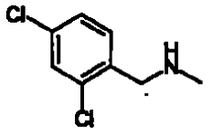
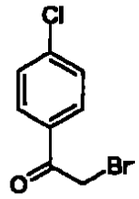
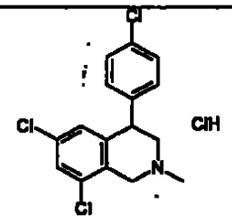
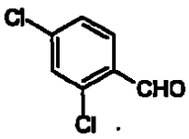
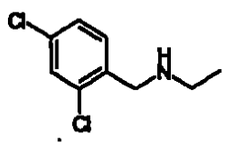
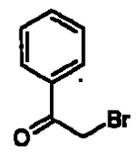
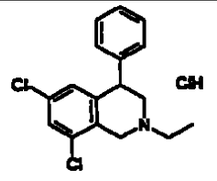
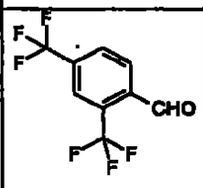
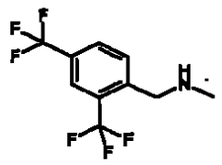
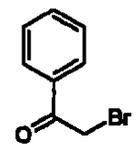
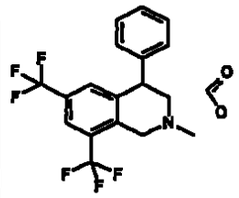
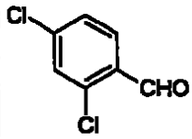
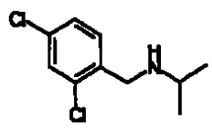
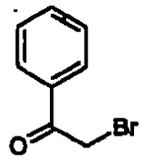
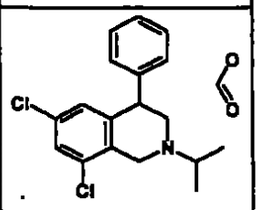
Herstellung der Bromketonkomponente

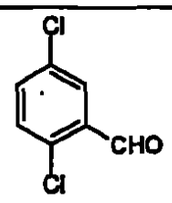
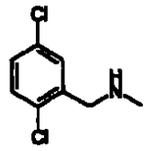
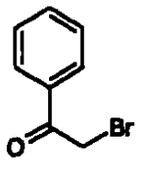
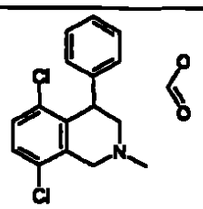
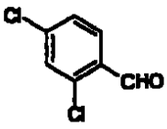
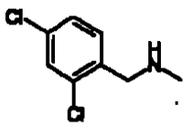
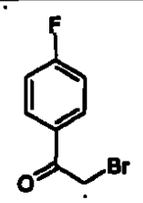
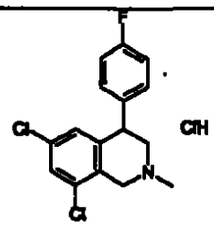
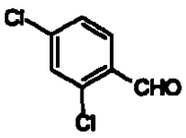
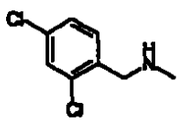
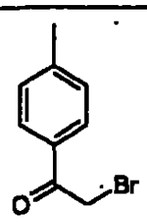
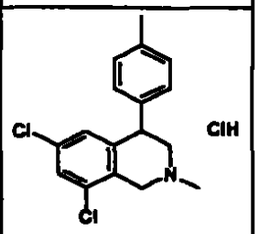
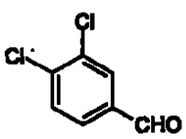
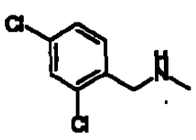
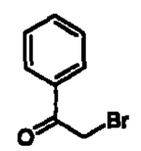
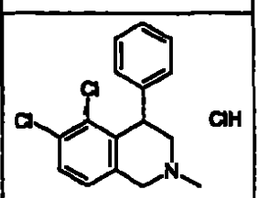
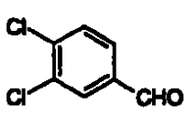
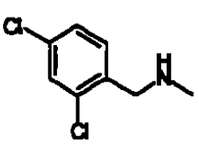
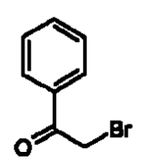
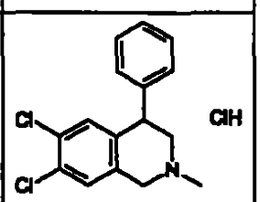
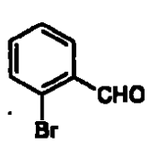
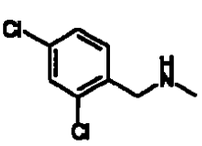
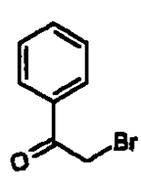
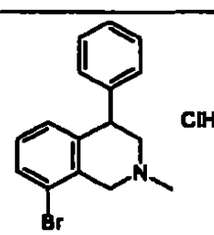
Die Bromketonbausteine werden nach literaturbekannten Methoden ausgehend von käuflichen Acetophenonen durch Behandeln mit Brom in Eisessig, analog Beispiel 1, Zwischenprodukt 2, synthetisiert.

Ausgehend von den in Tabelle 3 gezeigten Amin- und Bromketonkomponenten lassen sich die Beispielverbindungen 100 bis 111 in Analogie zu der in Beispiel 1 gezeigten Syntheseroute (Alkylierung der Aminkomponente durch die Bromketon-komponente, anschließende Reduktion mit $NaBH_4$ und abschließende H_2SO_4-vermittelte Cyclisierung) darstellen.

Die erhaltenen Tetrahydroisochinoline lassen sich in dem Fachmann bekannter Weise in die entsprechenden Salze überführen.

Tabelle 3:

Beispiel-Nr.	aromatischer Aldehyd	aliphatisches Amin	Aminkomponente	Bromketonkomponente	Beispielverbindung
99				 *)	
100					
101					
102					
103					
104					

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

*) Synthese beschrieben in: Lang et al., DOS 24 36 263

Allgemeine Arbeitsverschrift zur Herstellung der Beispielverbindungen 111 bis 124

0,358 mmol der in Tabelle 4 angegebenen Säuren werden in 1 ml DMF gelöst und 0,221 ml (1,30 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Bei 0 °C wird eine Lösung aus 128 mg (0,390 mmol) TOTU in 1 ml DMF zugetropft. Nachdem mit einer Lösung aus 100 mg (0,325 mmol) der in Tabelle 4 angegebenen Aminkomponente in 2 ml DMF versetzt wurde, wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird von ungelösten Bestandteilen abfiltriert und mit 20 ml Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit ges. $NaHCO_3$-lsg., sowie einmal mit 5 %iger NaCl-lsg. gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Diejenigen Rohprodukte, die noch Boc-Schutzgruppen enthalten, werden ohne weitere Reinigung entschützt (s.u.: allgemeine Arbeitsverschrift zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppen). Bei nicht Boc-geschützten Bausteinen wird nach der Aufarbeitung an einer präparativen HPLC gereinigt, wobei die gewünschten Beispielverbindungen als Trifluoracetate erhalten werden.

Allgemeine Arbeitsverschrift zur Herstellung der Beispielverbindungen 124 bis 147

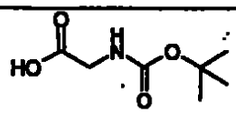
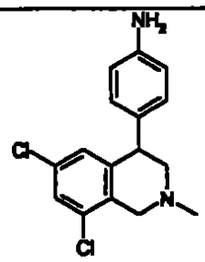
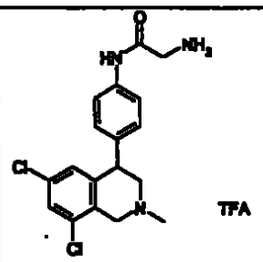
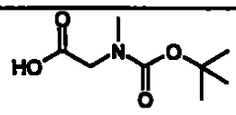
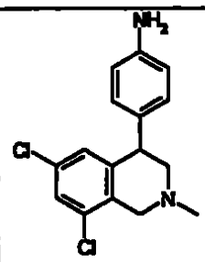
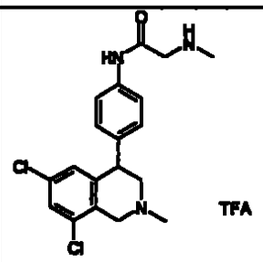
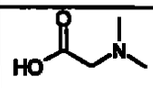
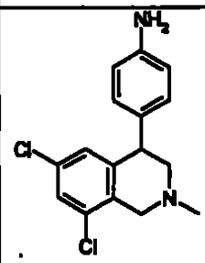
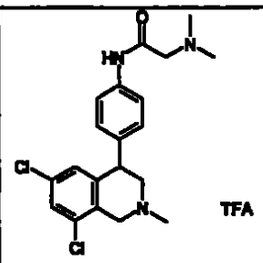
0,358 mmol der in Tabelle 4 angegebenen Säuren werden in 1 ml DMF gelöst und 0,221 ml (1,30 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Bei 0 °C wird mit 151 mg (0,975 mmol) Diethylcarbodiimid, einer Lösung aus 132 mg (0,975 mmol) HOBt in 1 ml DMF, sowie 20 mg (0,162 mmol) DMAP versetzt. Nachdem eine Lösung der in Tabelle 4 angegebenen Aminkomponente in 2 ml DMF zugetropft wurde, wird bei Raumtemtperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird von ungelösten Bestandteilen abfiltriert und mit 20 ml Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit ges. $NaHCO_3$-lsg., sowie einmal mit 5 %iger NaCl-lsg. gewaschen, getrocknet und eingeengt.

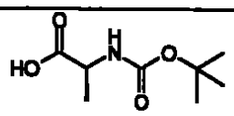
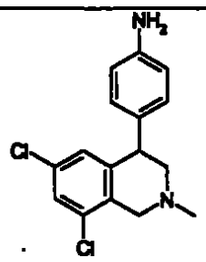
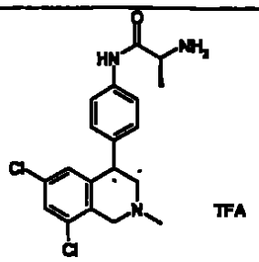
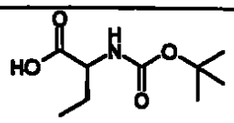
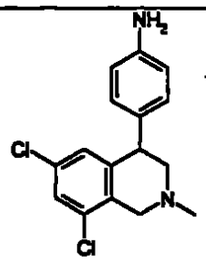
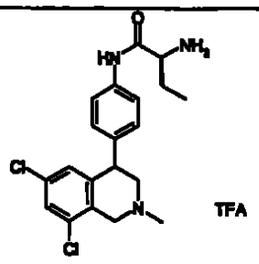
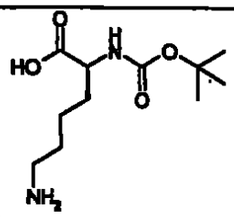
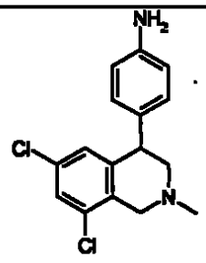
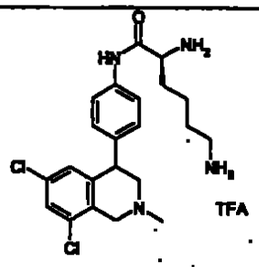
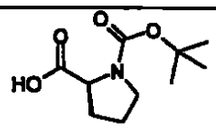
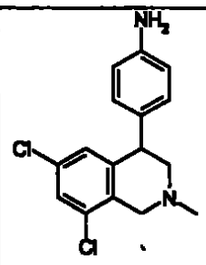
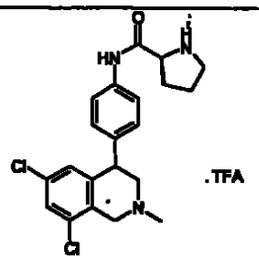
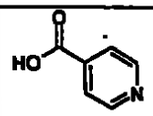
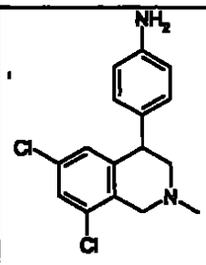
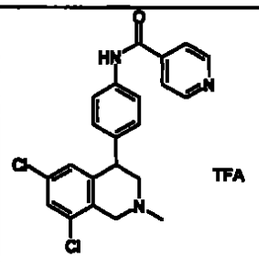
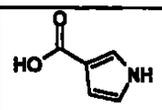
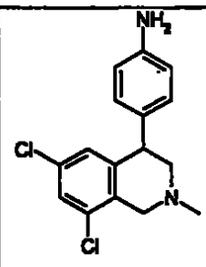
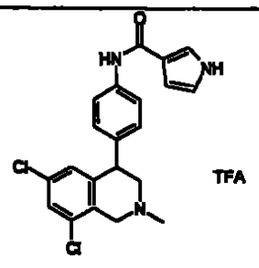
Diejenigen Rohprodukte, die noch Boc-Schutzgruppen enthalten, werden ohne weitere Reinigung entschützt (s.u.: allgemeine Arbeitsverschrift zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppen). Bei nicht Boc-geschützten Bausteinen wird nach der Aufarbeitung an einer präparativen HPLC gereinigt, wobei die gewünschten Beispielverbindungen als Trifluoracetate erhalten werden.

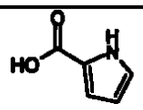
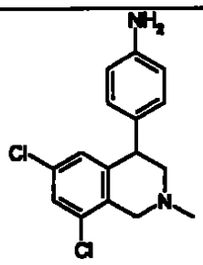
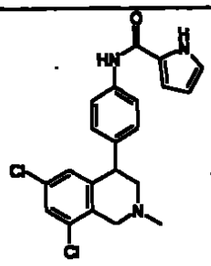
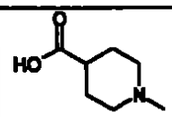
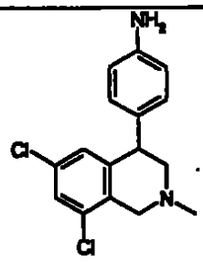
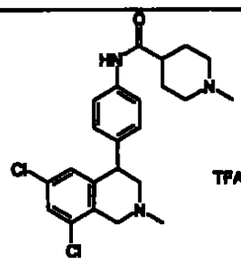
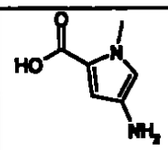
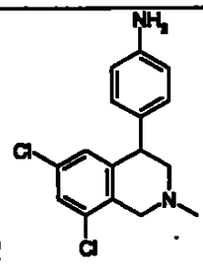
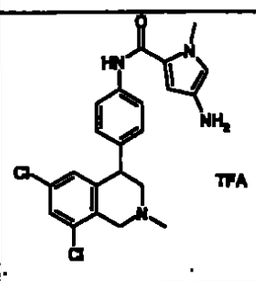
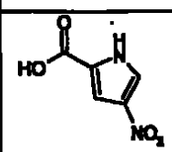
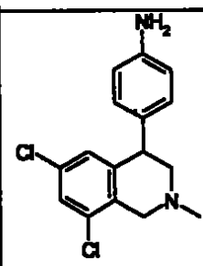
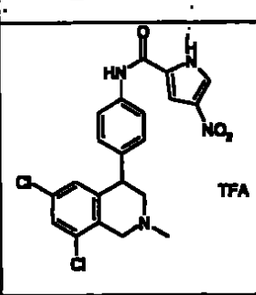
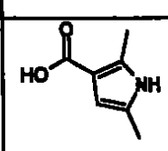
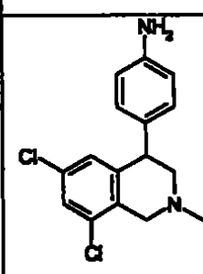
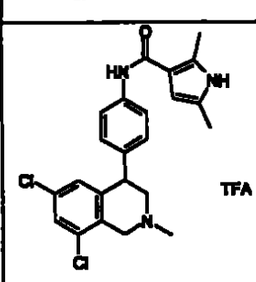
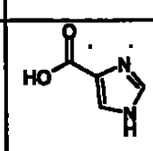
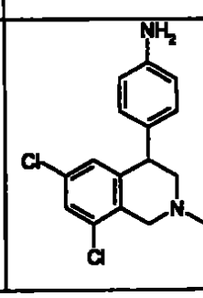
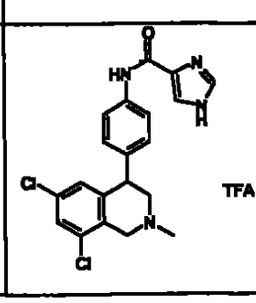
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppen

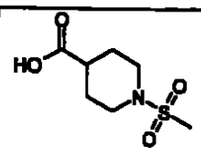
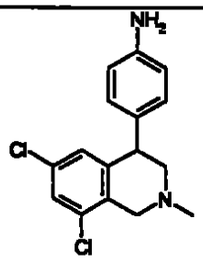
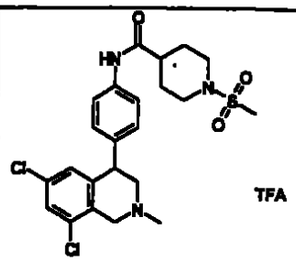
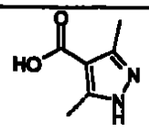
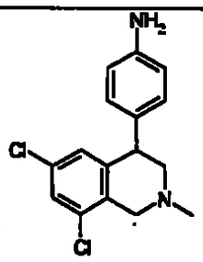
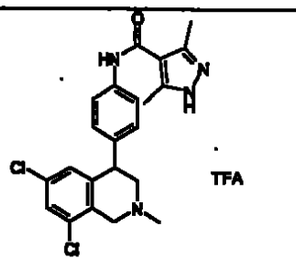
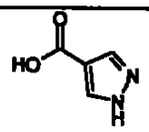
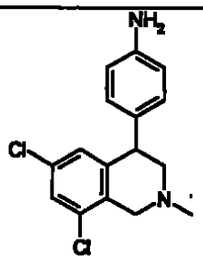
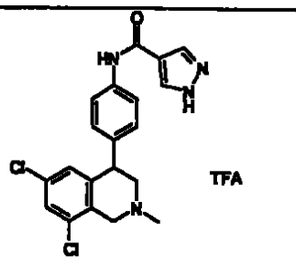
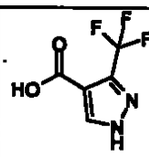
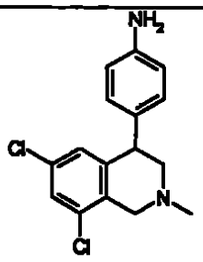
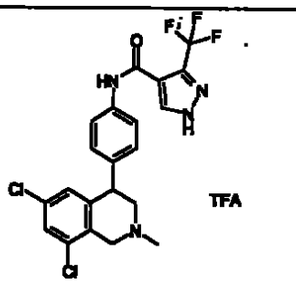
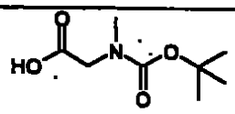
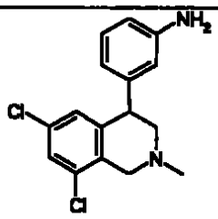
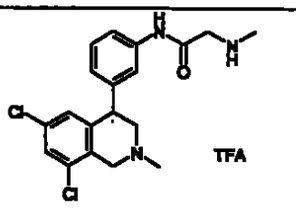
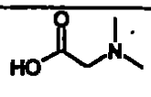
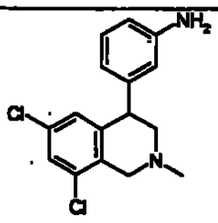
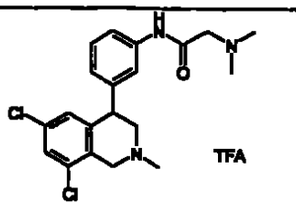
Die erhaltenen Rohprodukte werden in 5 ml einer 10% igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand an einer präparativen HPLC gereinigt, wobei die gewünschten Beispielverbindungen als Trifluoracetate erhalten werden.

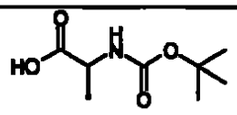
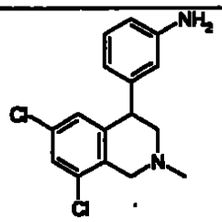
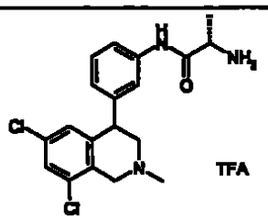
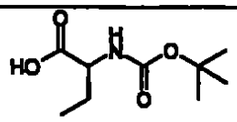
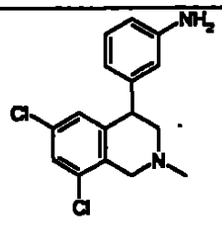
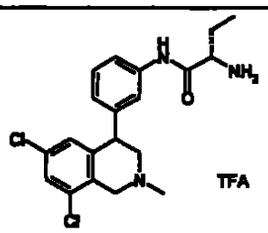
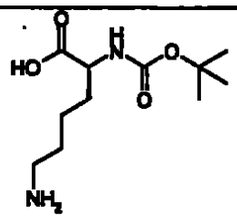
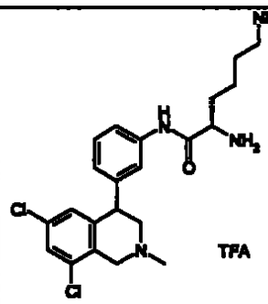
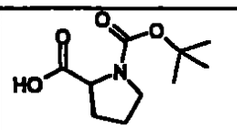
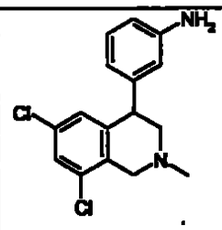
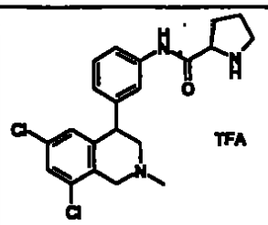
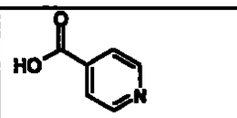
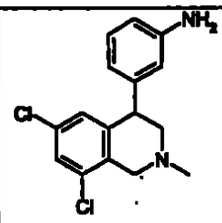
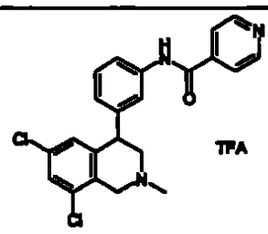
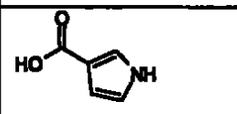
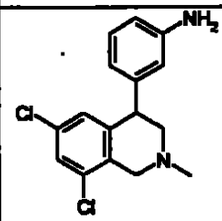
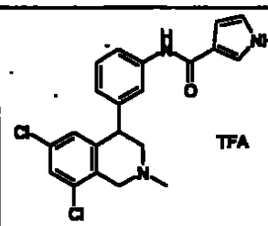
Tabelle 4:

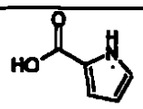
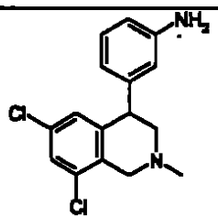
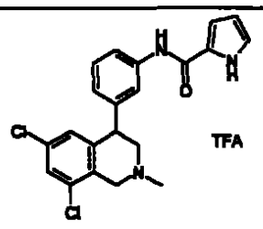
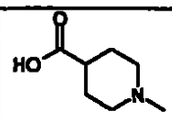
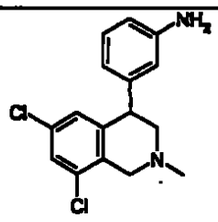
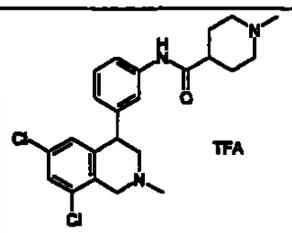
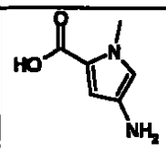
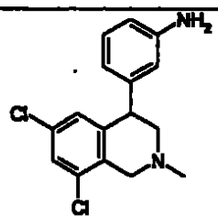
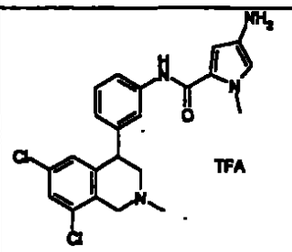
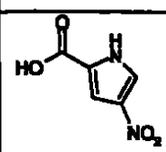
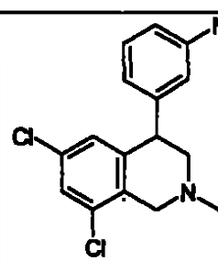
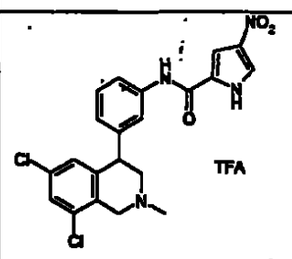
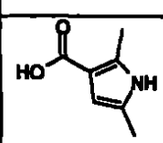
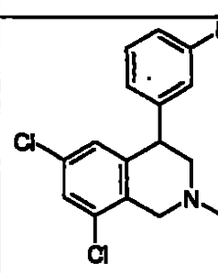
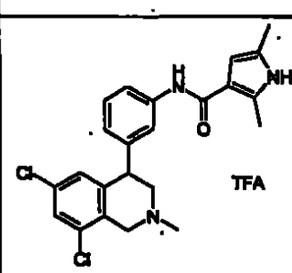
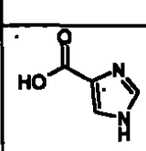
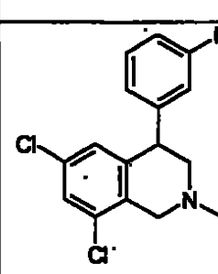
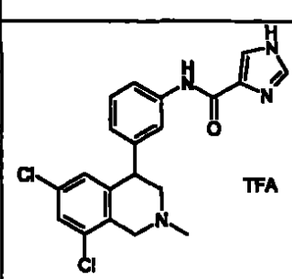
Beispiel-Nr.	Säurekomponente	Aminkomponente	Beispielverbindung
111		 Bsp. 17, Zwp. 1	 TFA
112			 TFA
113			 TFA

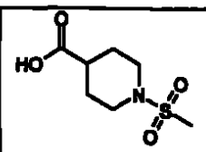
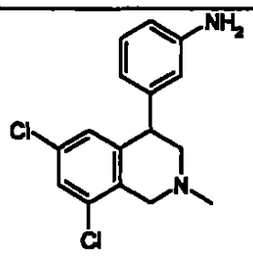
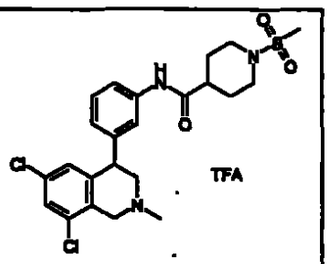
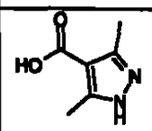
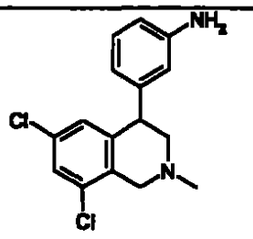
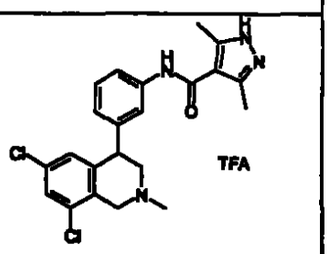
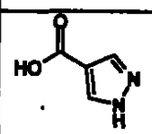
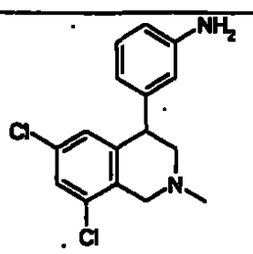
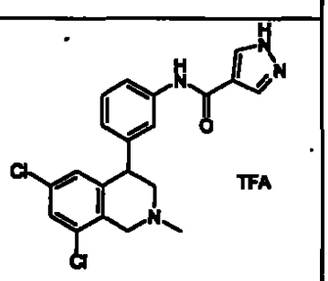
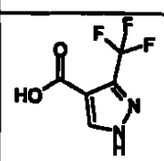
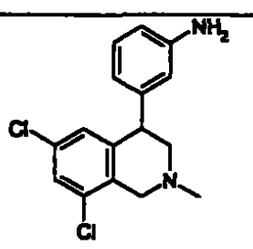
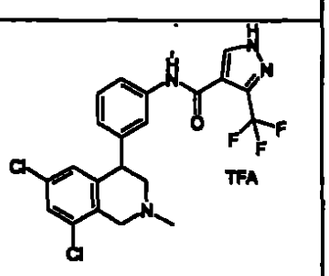
114			 TFA
115			 TFA
116			 TFA
117			 .TFA
118			 TFA
119			 TFA

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

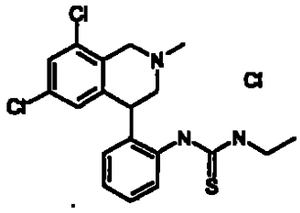
126			 TFA
127			 TFA
128			 TFA
129			 TFA
130		 Bsp. 35	 TFA
131			 TFA

132			
133			
134			
135			
136			
137			

138			 TFA
139			 TFA
140			 TFA
141			 TFA
142			 TFA
143			 TFA

144			
145			
146			
147			

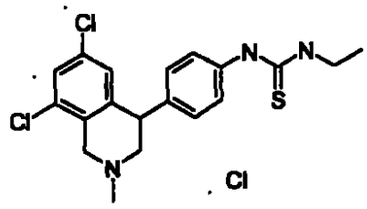
Beispiel 148: 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl- thioharnstoff, Hydrochloride;



2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (95mg, Beispielverbindung 36) wird in 4 ml Acetonitril vorgelegt und unter Rühren mit 27 mg Ethylisothiocyanat zugegeben. Nach Stehen für 15 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an einer präp. HPLC gereinigt.

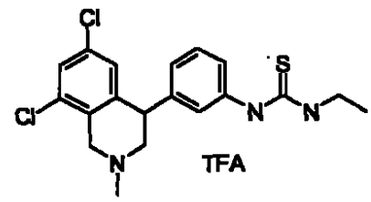
Das so erhaltene Trifluoracetat wird in Wasser aufgenommen und mit K_2CO_3 alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in verdünnter HCl aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 36 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Beispiel 149: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff, Hydrochloride;



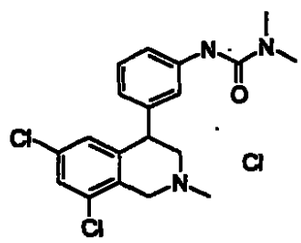
4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (50 mg, Beispielverbindung 17, Zwischenprodukt 1) werden in 4 ml THF vorgelegt und mit Ethylisothiocyanat (14 mg) versetzt. Nachdem 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde, wird die Reaktionslösung aufkonzentriert und 2 Stunden auf 85 °C erhitzt. Das so erhaltene Rohprodukt wird an einer präp. HPLC gereinigt. Weitere Behandlung des so erhaltenen Trifluoracetats wie in Beispiel 148 beschrieben liefert nach Gefriertrocknung 33 mg des gewünschten Hydrochlorids.

Beispiel 150: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff, Trifluoracetat;



3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (50 mg, Beispielverbindung 35) werden in 3 ml THF gelöst und unter Rühren mit 14 mg Ethylisothiocyanat verstezt. Nachdem 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde, wird die Reaktionslösung aufkonzentriert und 2 Stunden auf 85 °C erhitzt. Das so erhaltene Rohprodukt wird an einer präp. HPLC gereinigt, wobei 66 mg der Titelverbindung werden.

Beispiel 151: 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff, Hydrochlorid;

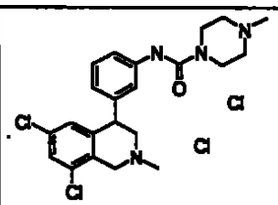
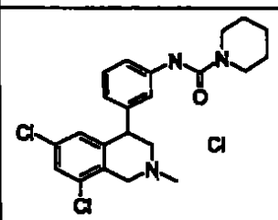
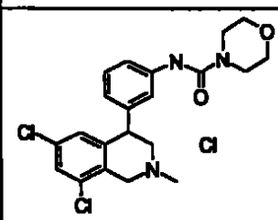
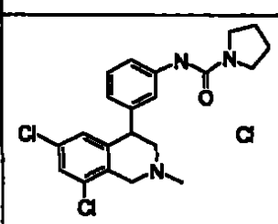
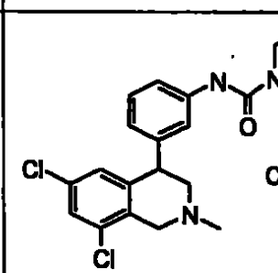
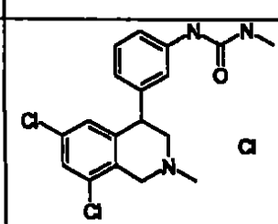


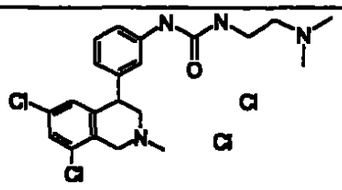
Zwischenprodukt 1: [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl ester, Hydrochloride;
3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (350 mg, Beispielverbindung 35) werden in 17,5 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 230 mg Chlorameisensäure-4-nitrophenylester versetzt. Nach 4,5 Stunden wurden weitere 0,1 Äquivalente (23 mg) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die so erhaltene Titelverbindung kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff, Hydrochlorid;
35 mg [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester-Hydrochloride (Zwischenprodukt 1) werden in 3,5 ml Dichlormethan suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 3,7 mg Dimethylamin in 1 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 1 Stunden wird mit Dichlormethan verdünnt und mit wässriger K_2CO_3 -lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrennt und zweimal mit ges. K_2CO_3 -lsg. gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in verdünnter HCl aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 29 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Die folgenden Beispiele werden analog zu der in Beispiel 151 beschriebenen Methode ausgehend von Zwischenprodukt 1 und den entsprechenden Aminkomponenten hergestellt:

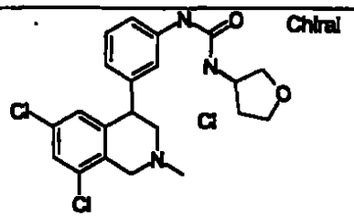
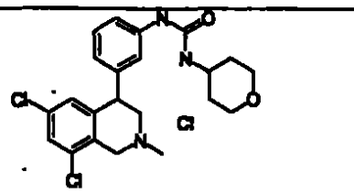
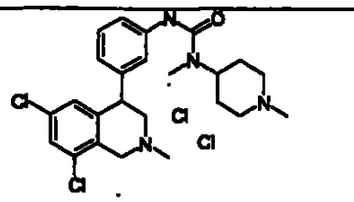
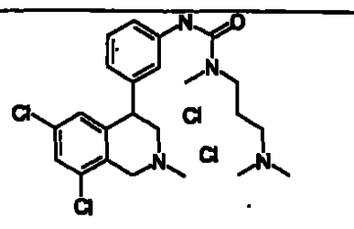
Tabelle 5:

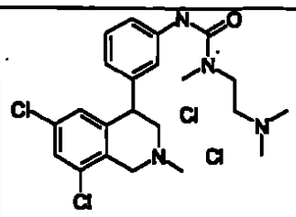
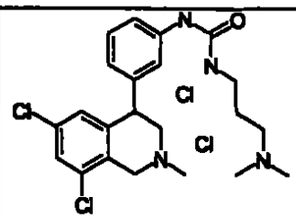
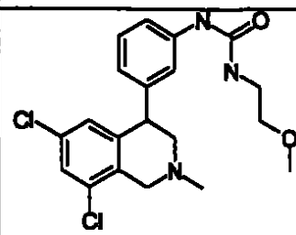
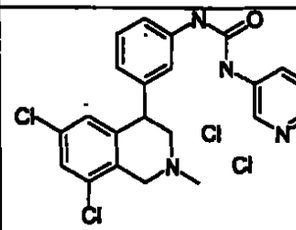
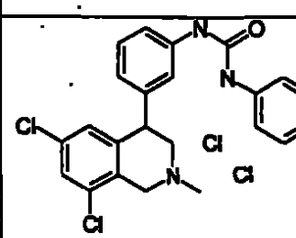
Beispiel-Nr.:	Struktur
152	
153	
154	
155	
156	
157	

158	

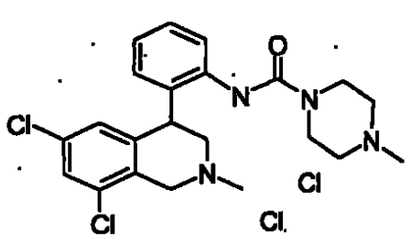
Die folgenden Beispiele wurden analog zu der in Beispiel 151 beschriebenen Methode hergestellt. Als Lösungsmittel diente THF, die Reaktionen wurden im geschlossenen Reaktionsgefäß durchgeführt. Bei den Beispielen 159 bis 166 waren Reaktionstemperaturen von 85 °C notwendig. Beispeilverbindung 167 wurde durch präp. HPLC gereinigt.

Tabelle 6:

Beispiel-Nr.:	Struktur
159	
160	
161	
162	

163	
164	
165	
166	
167	

Beispiel 168: 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid, Hydrochlorid;

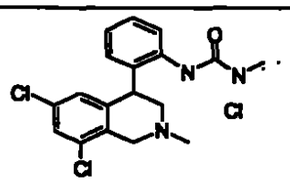
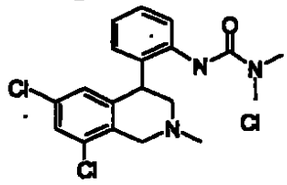


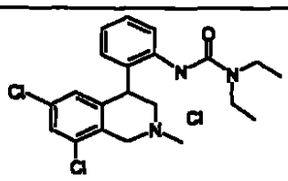
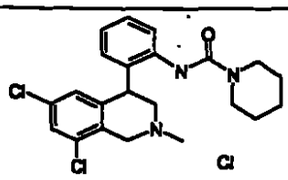
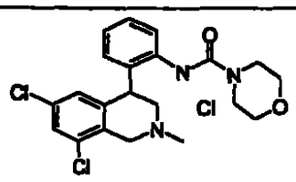
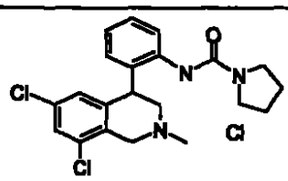
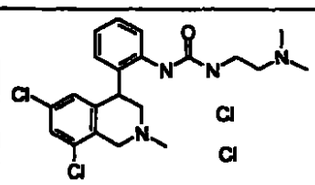
Zwischenprodukt 1: [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester, Hydrochloride;
2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (200 mg, Beispielverbindung 36) werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 131 mg Chlorameisensäure-4-nitrophenylester versetzt. Nach 3,5 Stunden wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus Dichlormethan umkristallisiert, wobei 159 mg der Titelverbindung erhalten werden.

4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid, Hydrochlorid;
15 mg [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester-Hydrochloride weren in 2 ml Dichlormethan suspendiert und mit einer Lösung aus 3,2 mg 1-Methyl-piperazin in 1ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 Stunden wird mit Dichlormethan verdünnt und mit wässriger K_2CO_3 - lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrennt und zweimal mit ges. K_2CO_3 - lsg. gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in verdünnter HCl aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 13 mg der Titelverbindung erhalten werden.

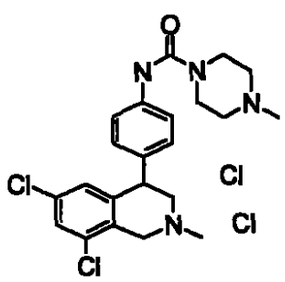
Die nachfolgenden Beispiele werden analog der unter Beispiel 168 beschrieben Methode hergestellt.

Tabelle 7:

Beispiel-Nr.:	Struktur
169	
170	

171	
172	
173	
174	
175	

Beispiel 176: 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid, Hydrochloride;



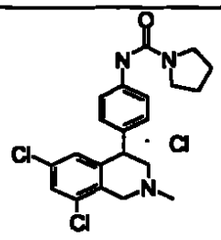
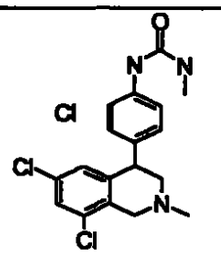
Zwischenprodukt 1: [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester, Hydrochloride;
4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (200 mg, Beispielverbindung 17, Zwischenprodukt 1) werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und

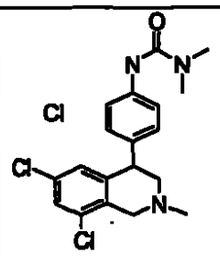
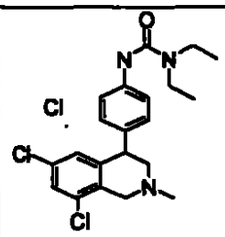
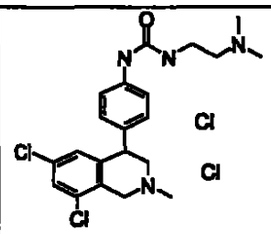
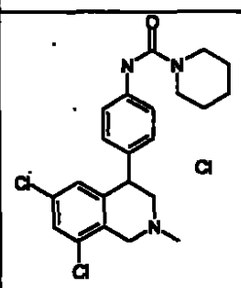
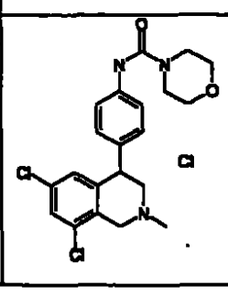
unter Rühren mit 131 mg Chlorameisensäure-4-nitrophenylester versetzt. Nach 4,5 Stunden wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wird zweimal aus Dichlormethan umkristallisiert, wobei 254 mg der Titelverbindung erhalten werden.

4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid, Hydrochloride;
15 mg [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester-Hydrochlorid werden in 2 ml Dichlormethan suspendiert und mit einer Lösung aus 3,2 mg 1-Methyl-piperazin in 1 ml Dichlormethan versetzt. Nach 5 Stunden rühren und Stehen über Nacht wird mit Dichlormethan verdünnt und mit wässriger K_2CO_3 -lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrennt und zweimal mit ges. K_2CO_3 -lsg. gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in verdünnter HCl aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 13 mg der Titelverbindung erhalten werden.

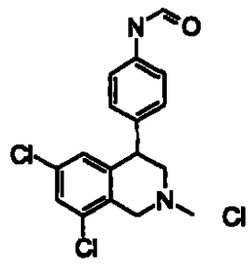
Die nachfolgenden Beispiele werden analog der unter Beispiel 176 beschrieben Methode hergestellt.

Tabelle 8

Beispiel-Nr.:	Struktur
177	
178	

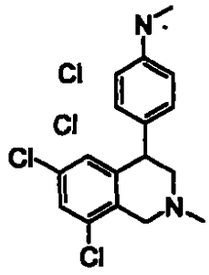
179	
180	
181	
182	
183	

Beispiel 184: N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]formamid, Hydrochlorid;



4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (200 mg, Beispielverbindung 17, Zwischenprodukt 1) wird in 1 ml Ameisensäure gelöst und 15 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird der Ansatz auf ein Eis/Wasser-Gemisch gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit ges. $NaHCO_3$-lsg. gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrigen noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phasen ($MgSO_4$) und Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt 167 mg Rohprodukt. 10 mg werden in verdünnter HCl gelöst und gefriergetrocknet wobei 11 mg der Titelverbindung erhalten werden.

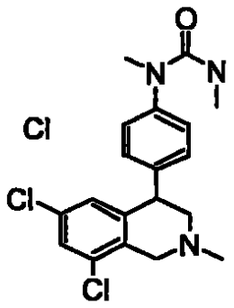
Beispiel 185: [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin, Hydrochlorid



N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]formamid (150 mg, Beispielverbindung 184) werden in 2,5 ml THF gelöst und bei 50 °C unter Argon zu einer Lösung aus 0,45 ml einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid/THF in 2,5 ml THF getropft. Es wird 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht werden bei 50 °C weitere 0,22 ml einer 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung zugegeben und eine weitere Stunde zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und wässriger HCl verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrigen dreimal mit Dichlormethan

extrahiert, Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Die weitere Reinigung geschieht an einer präp. HPLC. Das so erhaltene Produkt wird in $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase mit $MgSO_4$ liefert 80 mg der freien Base. 10 mg werden in verdünnter HCl aufgenommen und gefriertgetrocknet wobei 10 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Beispiel 186: 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl- harnstoff, Hydrochloride;

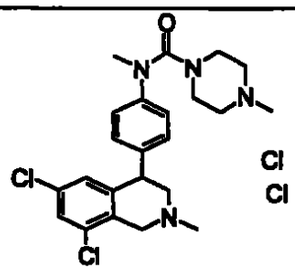
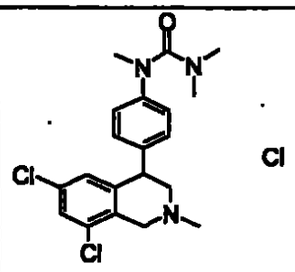
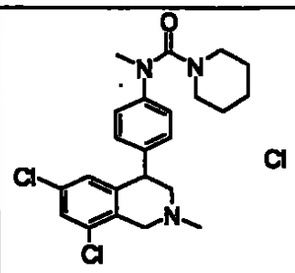
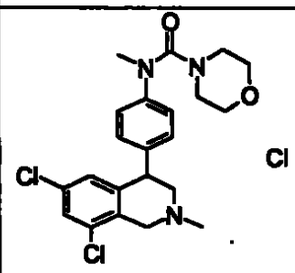
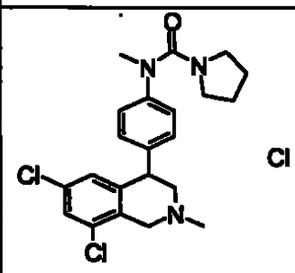


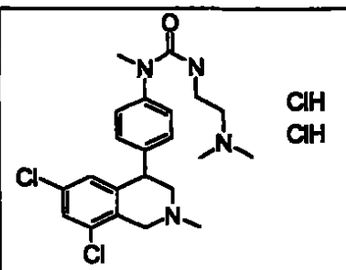
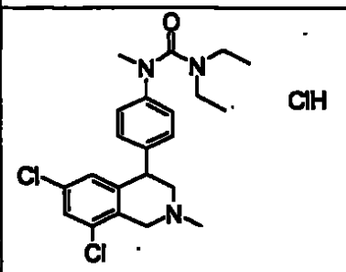
Die Titelverbindung wird nach der unter Beispiel 151 beschriebenen Methode ausgehend von [4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin (Beispiel 185), 4-Nitrophenylchloroformat und Methylamin (20 µl, 2 M in THF) hergestellt, wobei 9 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten werden.

Analog zu Beispiel 186 wurden folgende Verbindungen ausgehend von [4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin (Beispiel 185), 4-Nitrophenylchloroformat und den entsprechenden Aminkomponenten hergestellt:

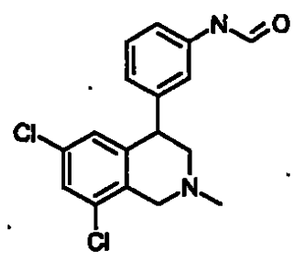
Tabelle 9

Beispiel-Nr.	Struktur

187	
188	
189	
190	
191	

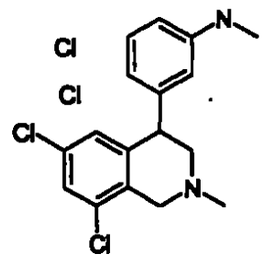
192	
193	

Beispiel 194: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid



3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (600 mg, Beispielverbindung 35) wird in 2,4 ml Ameisensäure gelöst und 15 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird wird der Ansatz auf ein Gemisch aus Eis/Wasser und ges. $NaHCO_3$-Lsg. gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereingten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, wobei 588 mg der Titelverbindung erhalten werden.

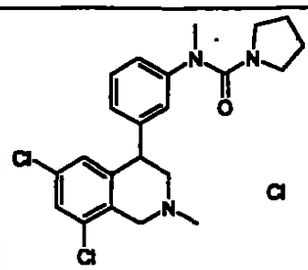
Beispiel 195: [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin, Hydrochlorid;

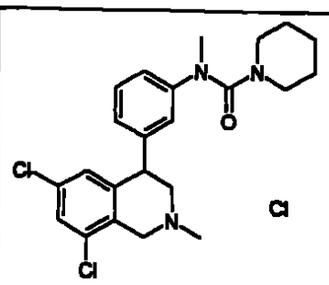
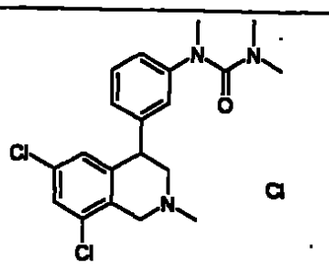
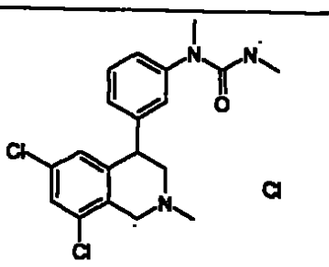
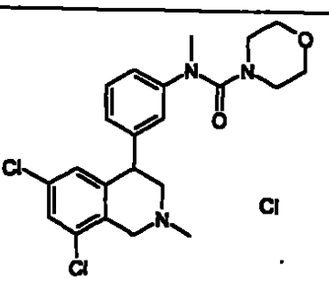
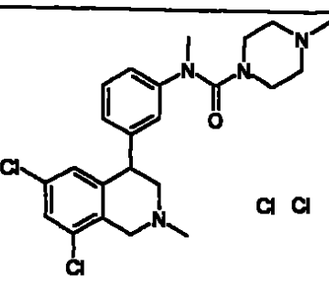


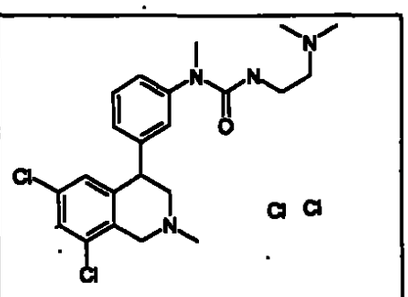
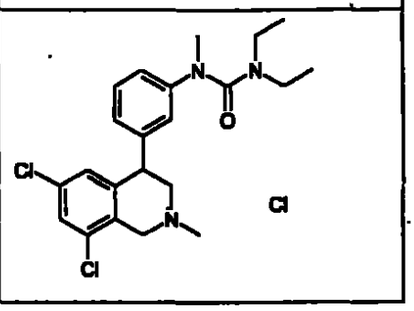
N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]formamid (588 mg, Beispielverbindung 194) wird in 10 ml THF gelöst und bei 50 °C unter Argon zu einer Lösung aus 1,8 ml einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF gegeben. Es wird 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht werden bei 50 °C weitere 2 ml einer 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung zugegeben und weitere 30 min zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und die wässrige Phase viermal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Die weitere Reinigung geschieht an einer präp. HPLC. Das so erhaltene Produkt wird in $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Trocknen der organischen Phase mit $MgSO_4$ liefert 270 mg der freien Base. 45 mg werden in verdünnter HCl aufgenommen und gefriergetrocknet wobei 45 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Nach der unter Beispiel 151 beschriebenen Methode können die folgenden Beispielverbindungen, ausgehen von [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin (Beispiel 195), 4-Nitrochloroformat und den entsprechenden Aminkomponenten hergestellt werden:

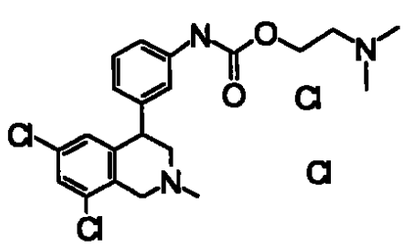
Tabelle 10:

Beispiel-Nr.	Struktur
196	

197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	

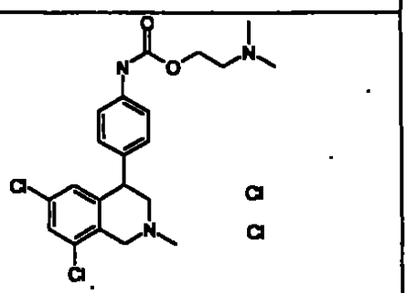
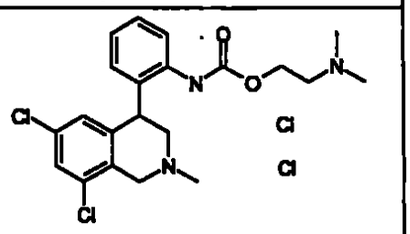
Beispiel 204: [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester, Hydrochlorid;



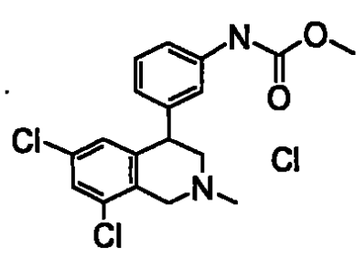
Unter Rühren und Argonatmosphäre werden 15 mg [3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester-hydrochlorid (s. Beispiel 151, Zwischenprodukt 1) in 1,5 ml Dichlormethan suspendiert und mit einer Lösung von 3 mg 2-Dimethylaminoethanol in 0,5 ml Dichlormethan versetzt und 6 Stunden gerührt. Nach Stehen über Nacht werden Wasser, Dichlormethan und ges. $NaHCO_3$-Lösung zugefügt und die organische Phase getrennt. Die Dichlormethanphase wird dreimal mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird an einer präp. HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt und zwischen Essigester und ges. $NaHCO_3$-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in verd. HCl aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 5 mg der Titelverbindung erhalten werden.

In analoger Weise werden die entsprechenden Isomere [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester-Hydrochlorid und [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester-Hydrochlorid ausgehend von [4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester-hydrochlorid und [2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl-ester-hydrochlorid hergestellt.

Tabelle 11:

Beispiel-Nr.	Struktur
205	
206	

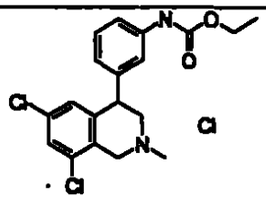
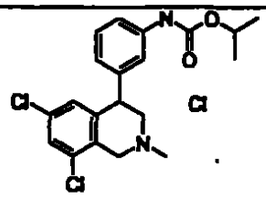
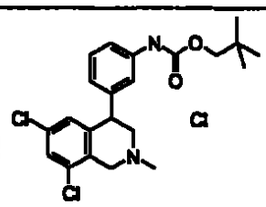
Beispiel 207: [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbamin-säure-methyl-ester, Hydrochlorid;

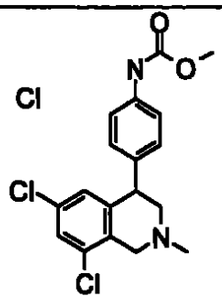
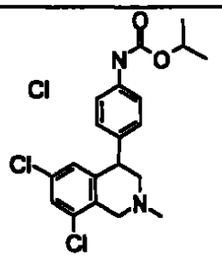
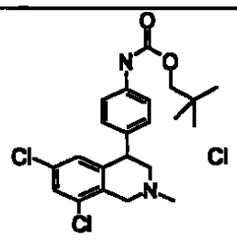
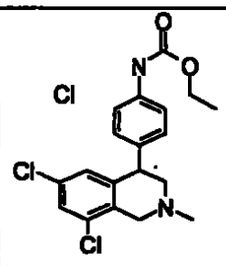


Unter Argonatmosphäre werden unter Rühren 15 mg 3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 35) in 1,5 ml Dichlormethan vorgelegt und mit einer Lösung 4,6 mg Methylchloroformat in 0,5 ml Dichlormethan versetzt. Nach 6 Stunden Rühren und Stehen über Nacht werden weitere 2,3 mg Methylchloroformat zugegeben und für 5 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in verdünnter HCl aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 20 mg der Titelverbindung erhalten werden.

In analoger Weise können die folgenden Carbamate ausgehend von den entsprechenden Anilinen 3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin, bzw. 4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin hergestellt werden.

Tabelle 12:

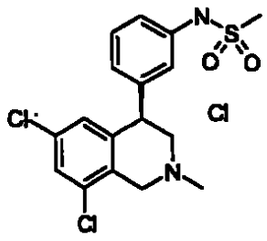
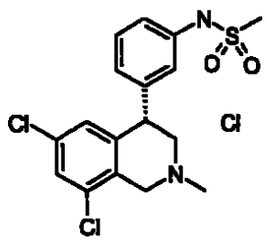
Beispiel-Nr.	Struktur
208	
209	
210	

211	
212	
213	
214	

Beispiel

215a: (+)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methanesulfonamid, Hydrochlorid;

215b: (-)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methanesulfonamid, Hydrochlorid;

96 mg racemisches N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- methanesulfonamid (s. Beispiel 83) werden an einer chiralen präp. HPLC in die Enantiomere getrennt.

chirale Säule: Chiralpak AD 250 x 50 mm, 20 µ;

Lösungsmittel: Heptan:Ethanol:Methanol: 10:1:1;

Flussrate: 50 ml/min;

Die erhaltenen Enantiomere werden in verdünnter HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei jeweils 37 mg der Titelverbindungen 215a und 215b erhalten werden. Die Enantiomerenreinheit wird an einer chiralen HPLC bestimmt.

chirale Säule: Chiralpak AD-H/31 250 x 4,6 mm;

Lösungsmittel: Heptan:Ethanol:Methanol 10:1:1;

Flussrate: 1 ml/min;

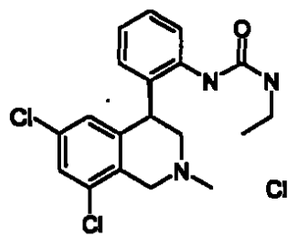
R_t(erstes eluierendes Enantiomer) = 6,84 min, 100% ee;

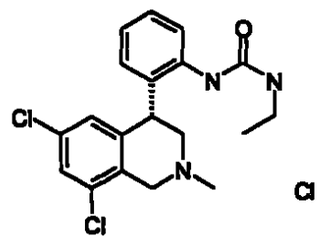
R_t (zweites eluierendes Enantiomer) = 8,02 min, 100% ee.

Beispiel

216a: (+)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff, Hydrochlorid;

216b: (-)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff, Hydrochlorid;





316 mg racemischer 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff (Beispielverbindung 80) werden an einer chiralen präp. HPLC in die Enantiomere getrennt.

chirale Säule: Chiralpak OD 250 x 50 mm, 20 µ;

Lösungsmittel: Heptan:Ethanol:iso-Propanol: 50:2:1; 0,3% Diethylammin

Flussrate: 50 ml/min;

Die Enantiomere werden separat einer weiteren Reinigung an einer präp. HPLC unterzogen. Die erhaltenen Produkte werden zwischen ges. $NaHCO_3$-Lösung und Essigester verteilt, die organsiche Phase wird abgetrennt, mit $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Lösen der Rückstände in verd. HCl und Gefriertrocknung liefert 37 mg des ersteluierenden und 58 mg des zweiteluierenden Enantiomers. Die Enantiomerenreinheit wird durch analytische HPLC bestimmt.

chirale Säule: Chiralpak OD-20, 250 x 4,6 mm;

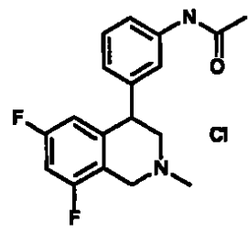
Lösungsmittel: Heptan:Ethanol:Isopropanol 50:2:1 (0,3% Diethylamin);

Flussrate: 1 ml/min;

R_t(erstes eluierendes Enantiomer) =9,22 min, 100% ee;

R_t (zweites eluierendes Enantiomer) = 9,96 min, 98% ee.

Beispiel 217: N-[3-(6,8-Difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid, Hydrochlorid;



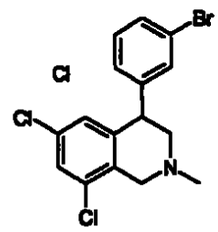
Zwischenprodukt 1: 2,4-Difluorbenzyl-methyl-amin

Ausgehend von 2,4-Difluorbenzaldehyd kann 2,4-Difluorbenzyl-methyl-amin in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt (vgl. Beispiel1, Zwischenprodukt 1) werden.

N-[3-(6,8-Difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid, Hydrochlorid;

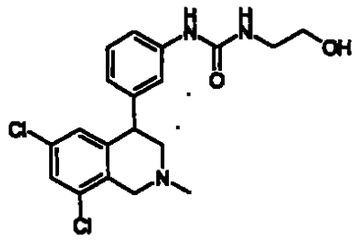
Ausgehend von N-(3-Acetyl-phenyl)-acetamid und 2,4-Difluorbenzyl-methyl-amin (Zwischenprodukt 1) läßt sich die Titelverbindung nach der in Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute herstellen.

Beispiel 218: 4-(3-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, Hydrochlorid;



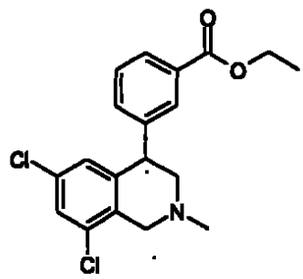
Ausgehend von 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (s. Beispiel 1) und 2-Brom-1-(3-brom-phenyl)-ethanon als Alkylierungsmittel kann die Titelverbindung nach der in Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute hergestellt werden.

Beispiel 219: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff



509 mg (1 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenyl ester-Hydrochloride (Beispielverbindung 151, Zwischenprodukt 1) werden in 15 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 67,2 mg (1,1 mmol) 2-Aminoethanol in 10 ml DMF versetzt. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann vom Lösungsmittel i. Vak. befreit. Der Rückstand wird zwischen Essigester und ges. $NaHCO_3$-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet ein eingeengt. Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol) liefert 265 mg der Titelverbindung.

Beipsiel 220: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester;



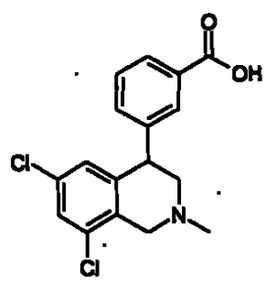
Zwischenprodukt 1: 3-Acetyl-benzoesäure wird in dem Fachmann bekannter Weise aus 3-Acetylbenzonitril durch Verseifung der Nitrilgruppe hergestellt.

Zwischenprodukt 2: 3-Acetyl-benzoesäure-ethylester wird aus Zwischenprodukt 1 in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt.

Zwischenprodukt 3: 3-(2-Brom-acetyl)-benzoesäure-ethylester wird analog zu der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 2 beschriebenen Methode aus 3-Acetyl-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 2) synthetisiert.

3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester, Analog zu der unter Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute kann ausgehend von 3-(2-Brom-acetyl)-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 3) und 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) weiterverfahren werden, wobei nach Alkylierungsreaktion, Reduktion und Ringschlußreaktion der 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester erhalten wird.

Beispiel 221: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;

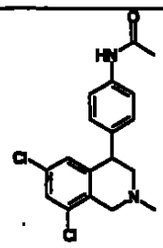
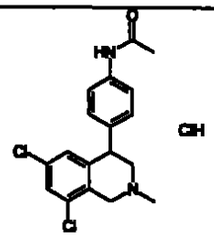
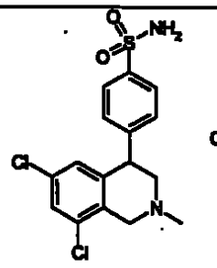
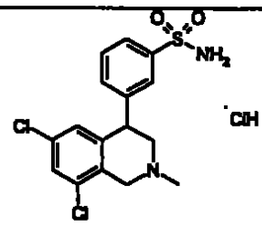
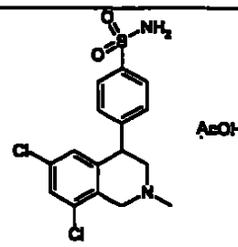


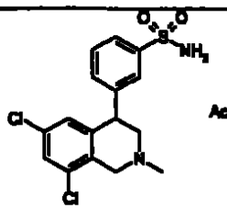
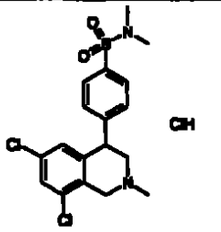
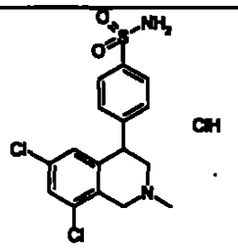
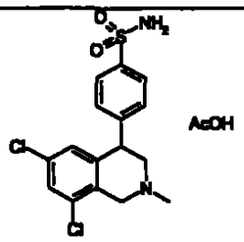
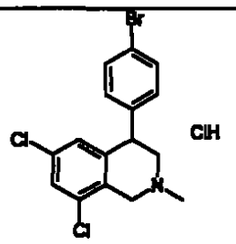
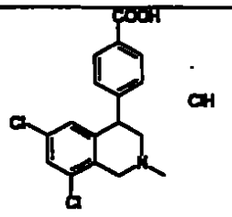
500 mg 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester (Beispielverbindung 220) werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 10 ml 2 N

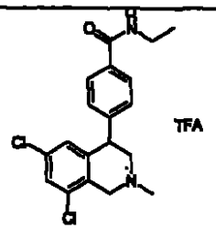
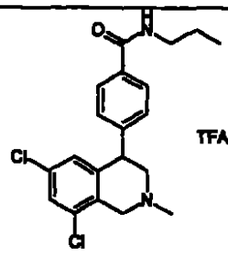
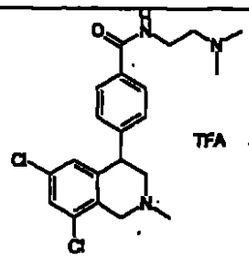
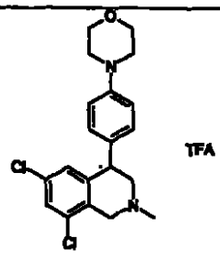
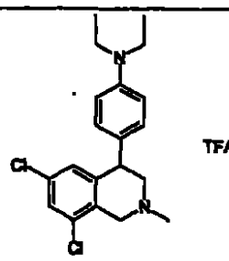
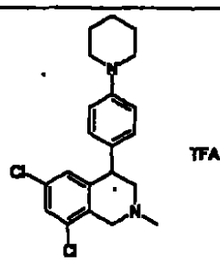
KOH versetzt. Nach einer Stunde bei 50 °C wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Wasserphase wird mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von ca. 6 eingestellt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Trocknen liefert 304 mg der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

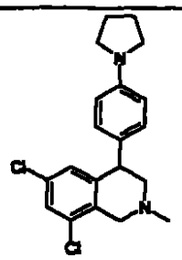
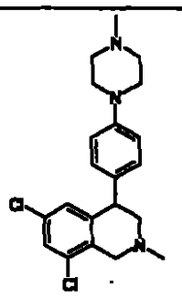
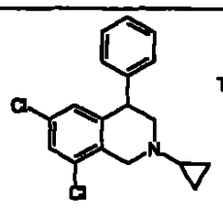
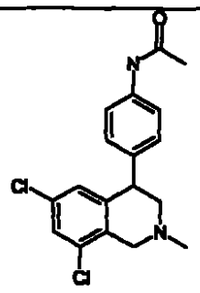
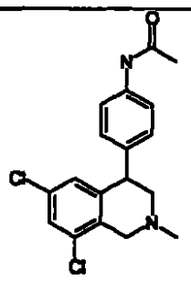
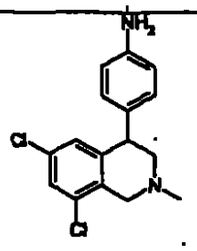
Analytische Daten zu den Beispielverbindungen 1 bis 221:

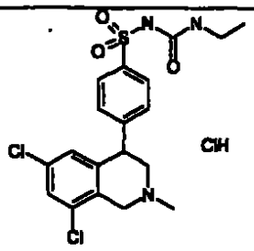
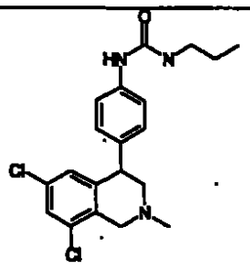
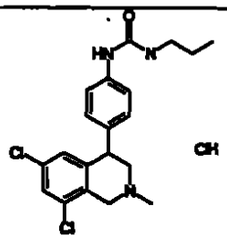
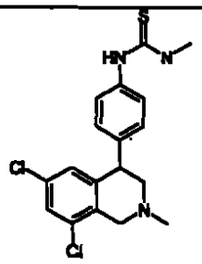
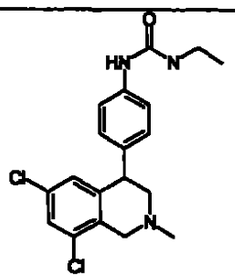
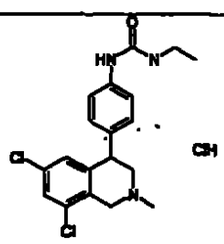
Tabelle 13:

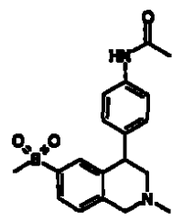
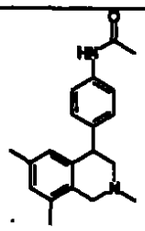
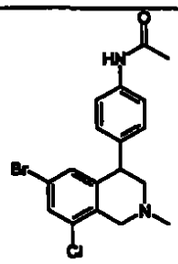
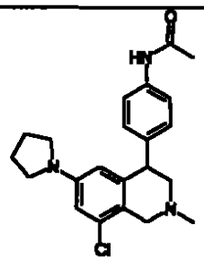
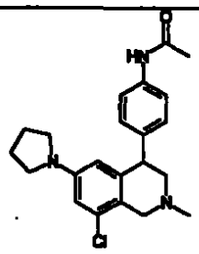
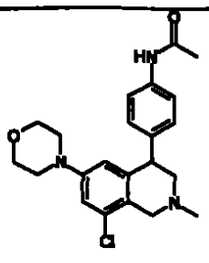
Bsp.	Struktur	R_t[min]	Methode	MS, [M+H$^+$]	MS-Methode	Bemerkung
1		1,60	B	349,1/350,1/ 351,0	ESI	Schmp.: 205-206 °C
1a		1,60	B	349,2/351,2	ESI	Schmp.: 125 °C (Zers.)
2a		3,63	A	371,3/373,3 412,3/414,3	ESI	(+)-Enantiomer
2b		3,67	A	371,3/373,3 412,3/414,3	ESI	(+)-Enantiomer
2c		3,66	A	371,1/373,1 412,1/414,1	ESI	(-)-Enantiomer

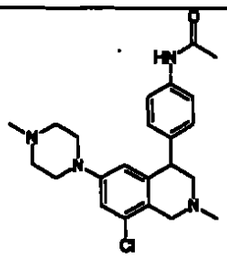
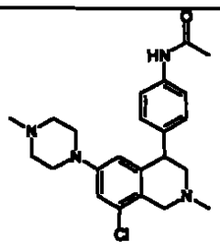
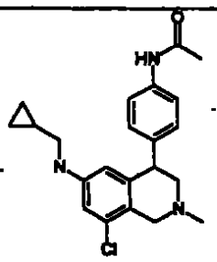
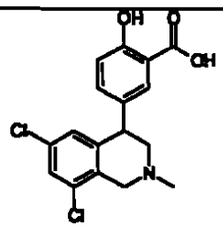
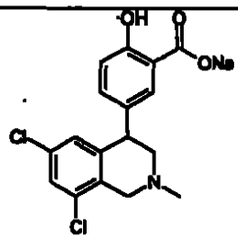
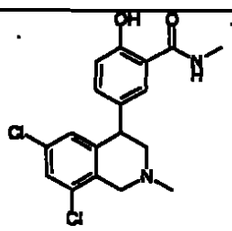
2d		1,56	B	371,1/373,1 412,1/414,1	ESI	(-)-Enantiomer
3		4,00	A	399,1/401,1	Cl	
4a		3,59	A	371,2/373,2 412,2/414,2	ESI	
4b		1,58	B	371,0/372,0/ 373,0/373,9	ESI	
5		4,57	A	369,9/371,9/ 373,9	Cl	
6		4,03	A	336,1/338,1	Cl	

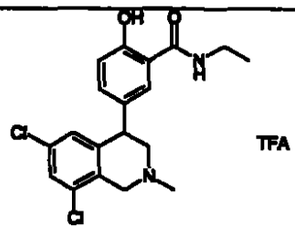
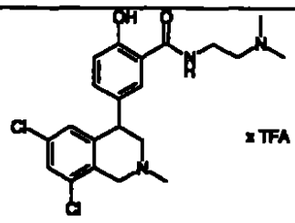
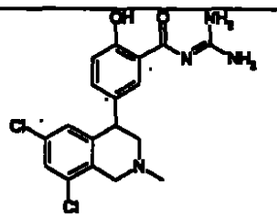
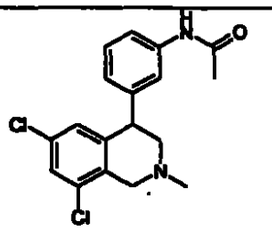
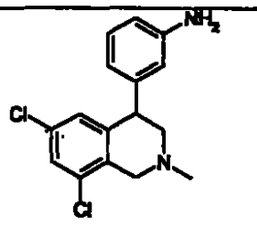
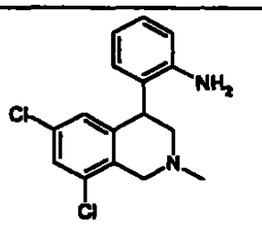
7	 TFA	4,17	A	363,3/365,3	Cl	
8	 TFA	1,88	B	377,3/379,3	Cl	
9	 TFA	1,45	B	406,3/408,3	Cl	
10	 TFA	4,37	A	377.1/379,1	Cl	
11	 TFA	4,05	A	363,2/365,2	ESI	
12	 TFA	3,79	A	375,2/377,2	ESI	

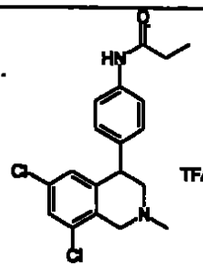
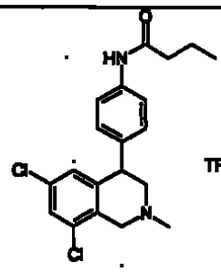
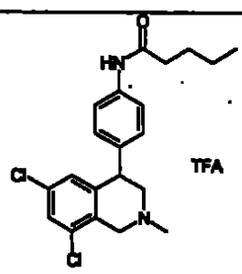
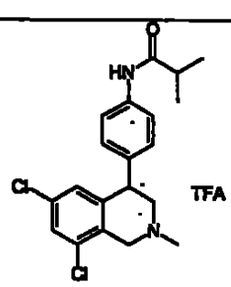
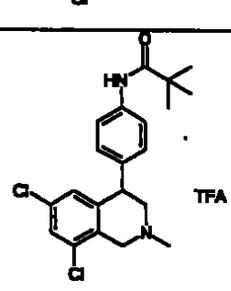
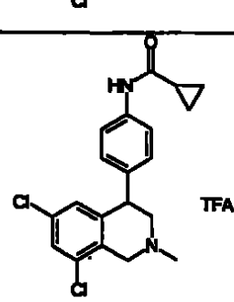
13		4,92	A	361,2/363,2	ESI	
14		4,08	A	390,2/392,2	ESI	
15		4,80	A	318,2/320,2	Cl	
16a		1,61	B	349,1/350,1/ 351,1	ESI	(-)-Enantiomer
16b		1,61	B	349,1/350,1/ 351,1	ESI	(+)-Enantiomer
17		0,91	B	307,1/309,0	ESI	

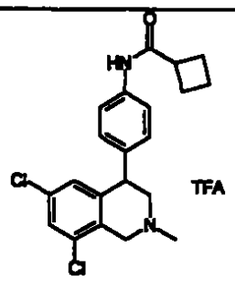
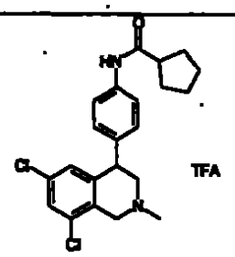
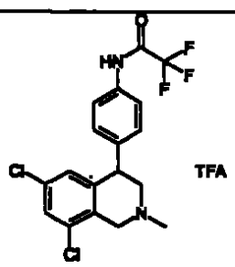
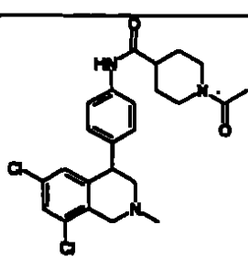
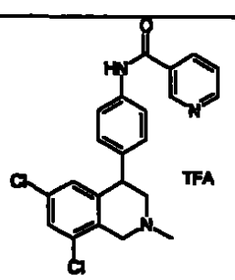
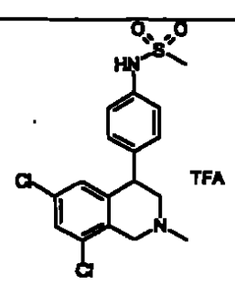
18		1,63	B	442,0/444,0	ESI	
19		4,00	A	392,2/394,2	ESI	
19a		1,80	B	392,1/394,1	ESI	
20		1,67	B	380,1/382,2	ESI	
21		1,68	B	378,3/380,2	ESI	Schmp.: 218-220 °C
21a		1,68	B	378,1/379,1/ 380,1	ESI	

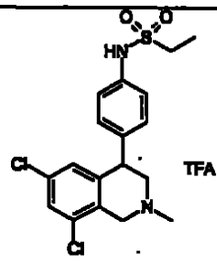
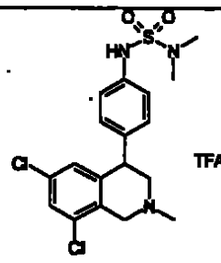
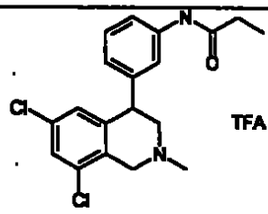
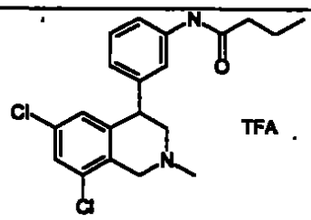
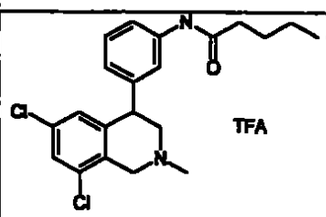
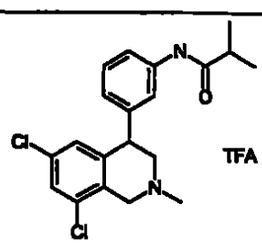
22		0,32	B	359,1 717,3/718,3/ 719,3	ESI	
23		1,60	B	309,2/310,1	ESI	
24		1,67	B	393,0/394,0/3 96,0/397,0	ESI	
25		1,85	B	384,1/386,1	ESI	
25a		1,78	B	384,1/385,1/ 386,2	ESI	
26		1,46	B	400,1/401,2/ 401,2	ESI	

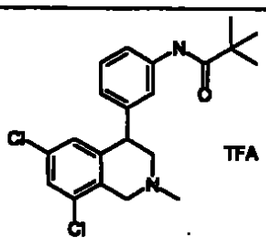
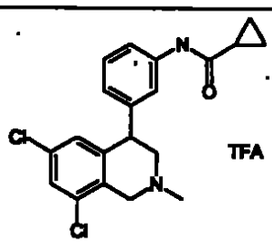
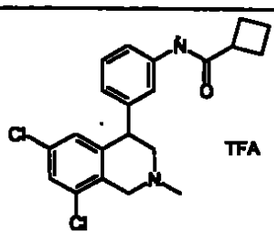
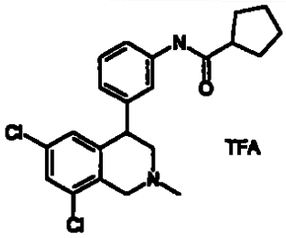
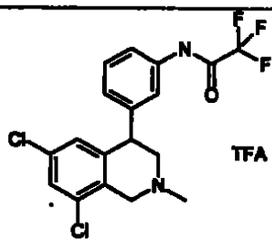
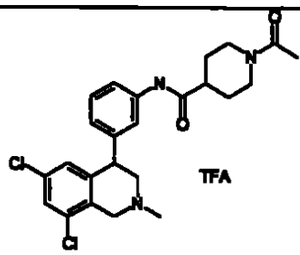
27		0.27	B	413,2/414,2/ 415,2	ESI	
27a	 x HCl	0,25	B	413,2/414,2/ 415,2	ESI	
28	 x HCl	1,65	B	384,2/385,2 386,2	ESI	
29		1,67	B	352,0/353,0/ 354,0	ESI	
29a		1,68	B	352,0/353,0/ 354,0	ESI	
30	 TFA·	1,68	B	365,1/366,1/ 367,0/368,0	ESI	

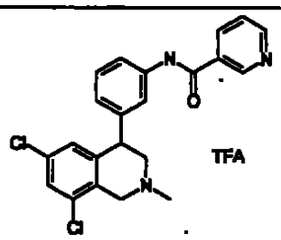
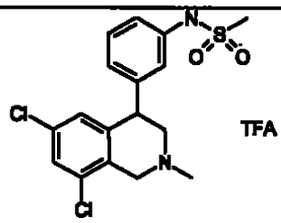
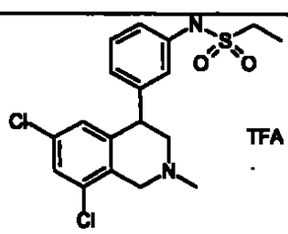
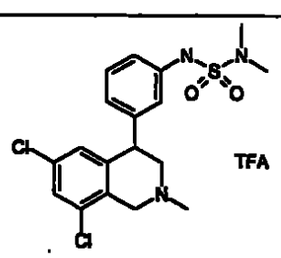
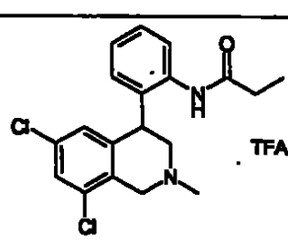
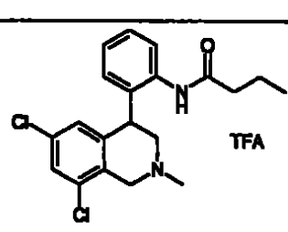
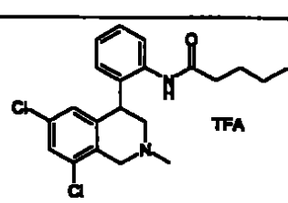
31	 TFA	1,79	B	379,1/380,1/ 381,1	ESI	
32	 x TFA	1,47	B	422,1/423,1/ 424,1/425,1	ESI	
33		1,46	B	393,1/394,1/ 395,1	ESI	
34		1,63	B	349,0/350,1/ 351,0	ESI	
35		1,17	B	307,0/308,1/ 309,1	ESI	
36		1,66	B	307,0/308,0/ 309,1	ESI	

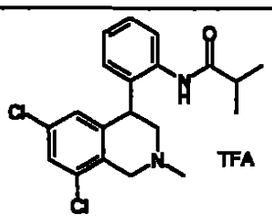
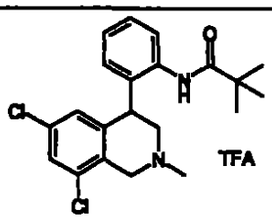
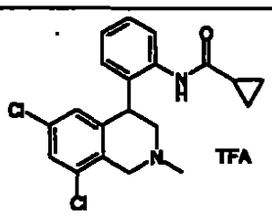
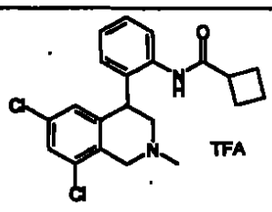
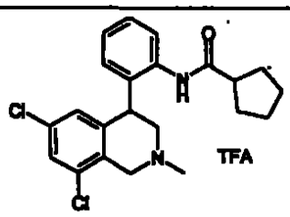
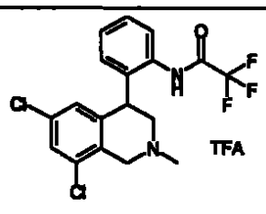
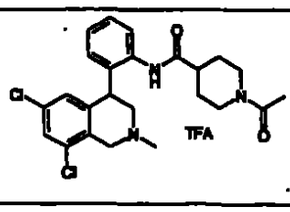
37	 TFA	2,35	C	363,3/365,3	ESI	
38	 TFA	2,43	C	377,3/379,3	ESI	
39	 TFA	2,49	C	391,3/393,3	ESI	
40	 TFA	2,43	C	377,3/379,3	ESI	
41	 TFA	2,48	C	391,3/393,3	ESI	
42	 TFA	2,40	C	375,3/377,3	ESI	

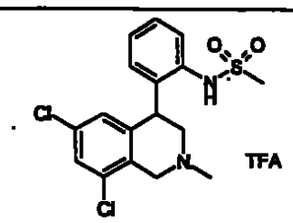
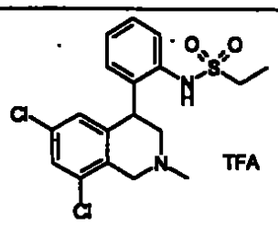
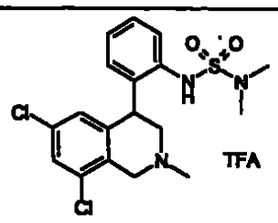
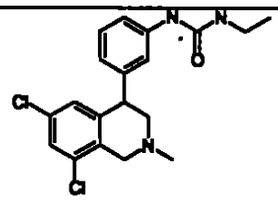
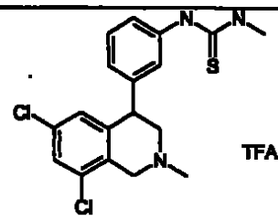
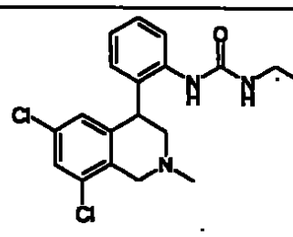
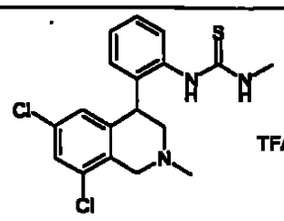
43	 TFA	2,45	C	389,3/391,3	ESI	
44	 TFA	2,52	C	403,4/405,4	ESI	
45	 TFA	2,49	C	403,2/404,2	ESI	
46		2,36	C	460,4/462,4	ESI	
47	 TFA	2,35	C	412,2/414,3	ESI	
48	 TFA	2,29	C	385,3/387,3	ESI	

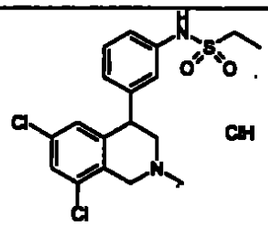
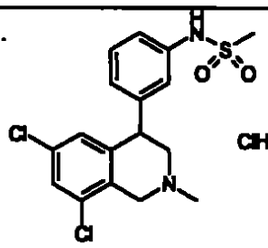
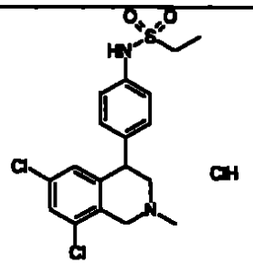
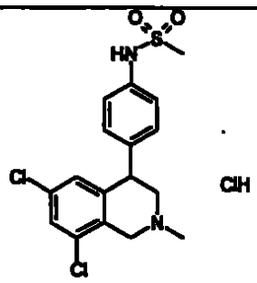
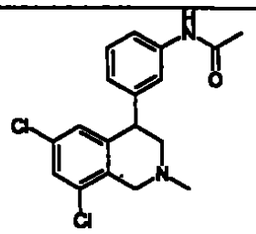
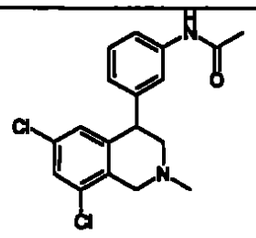
49	 TFA	2,37	C	399,3/401,3	ESI	
50	 TFA	2,42	C	414,4/416,4	ESI	
51	 TFA	2,37	C	363,3/365,3	ESI	
52	 TFA	2,44	C	377,3/379,3	ESI	
53	 TFA	2,51	C	391,3/393,3	ESI	
54	 TFA	2,44	C	377,3/379,3	ESI	

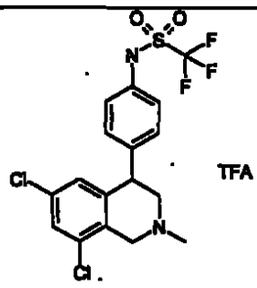
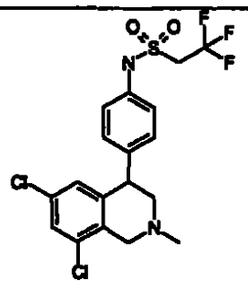
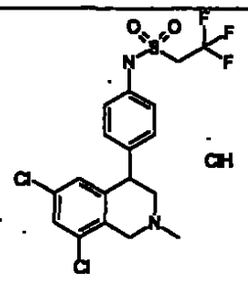
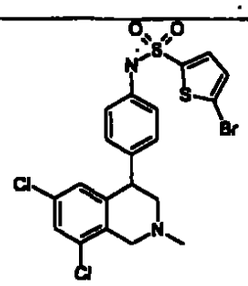
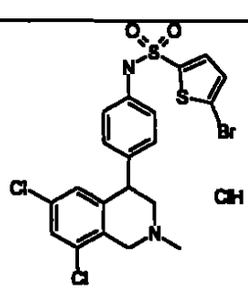
55	 TFA	2,49	C	391,3/393,3	ESI	
56	 TFA	2,41	C	375,3/377,3	ESI	
57	 TFA	2,47	C	389,3/391,3	ESI	
58	 TFA	2,52	C	403,4/405,4	ESI	
59	 TFA	2,48	C	403,2/404,2	ESI	
60	 TFA	2,34	C	460,4/462,4	ESI	

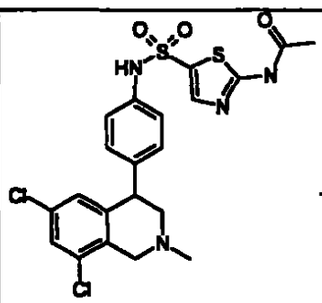
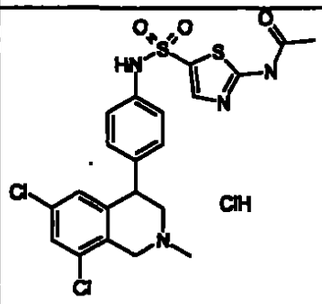
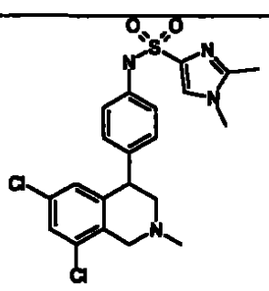
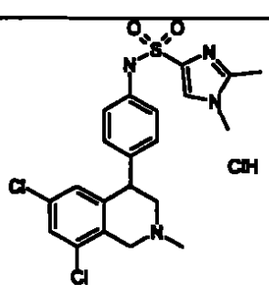
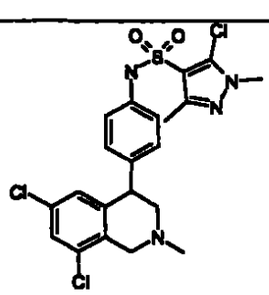
61	 TFA	2,36	C	412,2/414,3	ESI	
62	 TFA	2,32	C	385,3/387,3	ESI	
63	 TFA	2,38	C	399,3/401,3	ESI	
64	 TFA	2,41	C	414,4/416,4	ESI	
65	 TFA	2,30	C	363,3/365,3	ESI	
66	 TFA	2,41	C	377,3/379,3	ESI	
67	 TFA	2,52	C	391,3/393,3	ESI	

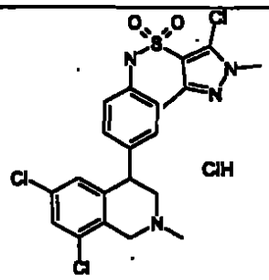
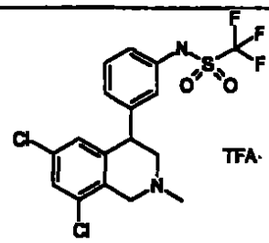
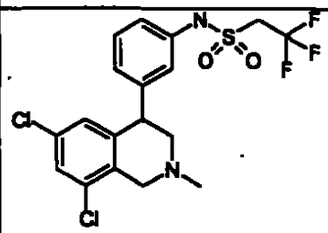
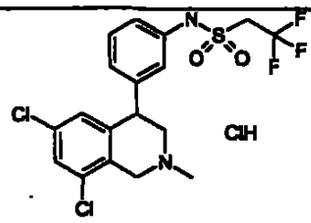
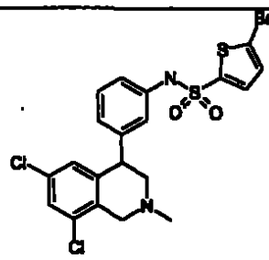
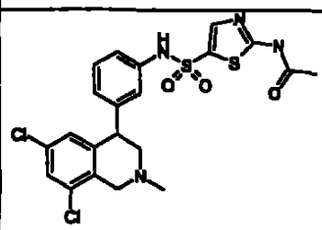
68		2,41	C	377,3/379,3	ESI	
69		2,45	C	391,3/393,3	ESI	
70		2,36	C	375,3/377,3	ESI	
71		2,44	C	389,3/391,3	ESI	
72		2,51	C	403,4/405,4	ESI	
73		2,70	C	403,2/404,2	ESI	
74		2,30	C	460,4/462,4	ESI	

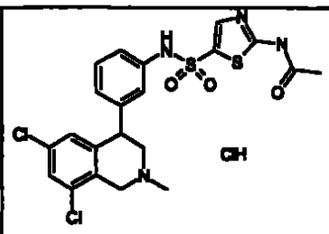
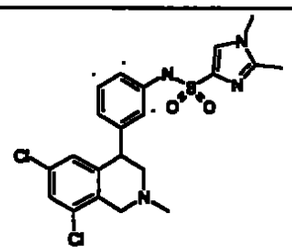
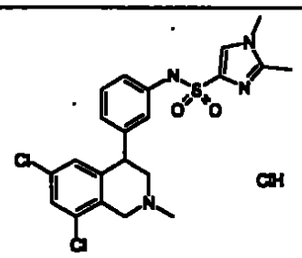
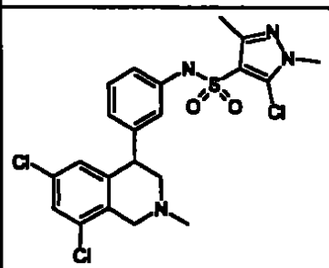
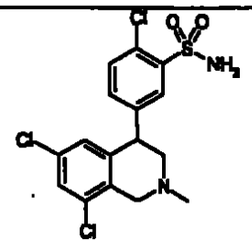
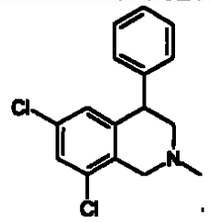
75	 TFA	2,41	C	385,3/387,3	ESI	
76	 TFA	2,49	C	399,3/401,3	ESI	
77	 TFA	2,55	C	414,4/416,4	ESI	
78		1,72	B	378,3/380,3	ESI	
79	 TFA	1,74	B	380,3/382,3	ESI	
80		1,75	B	378,3/380,3	ESI	
81	 TFA	1,68	B	380,3/382,3	ESI	

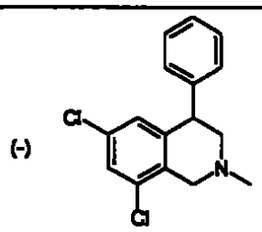
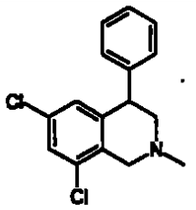
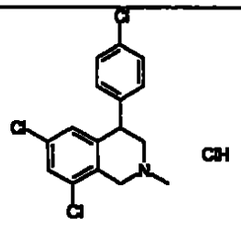
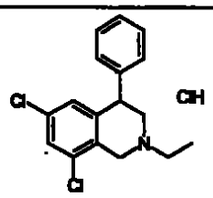
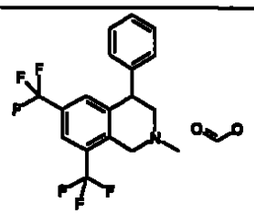
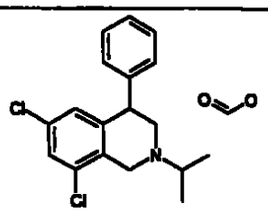
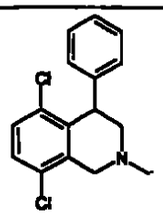
82		1,71	B	399,0/400,0/ 401,0/402,0/ 403,0	ESI	
83		1,66	B	385,0/386,0/ 387,0	ESI	
84		1,69	B	399,0/400,0/ 401,0/402,0	ESI	
85		1,64	B	385,0/386,0/ 387,0/388,0	ESI	
86a		1,64	B	349,3/351,3	ESI	(-) Enantiomer
86b		1,63	B	349,3/351,3	ESI	(+)-Enantiomer

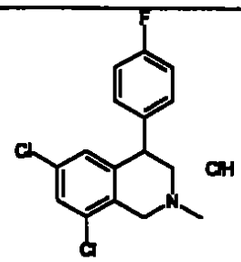
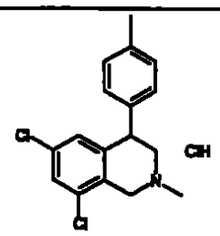
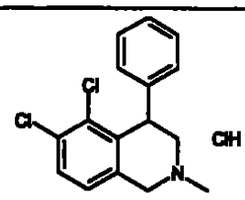
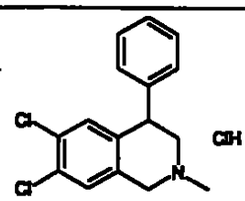
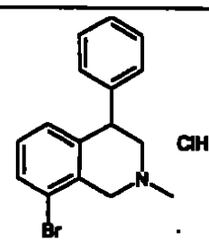
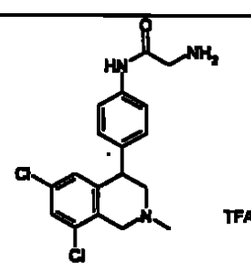
87	 TFA	1,97	B	439,0/441,1	ESI	
88		1,83	B	453,0/455,0	ESI	
88a	 ClH	1,83	B	453,0/455,0	ESI	
89		2,01	B	531,0/533,0/ 534,9	ESI	
89a	 ClH	2,02	B	531,0/533,0/ 534,9	ESI	

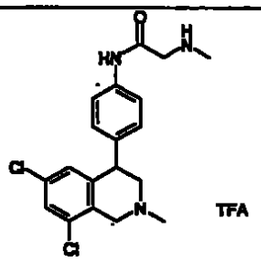
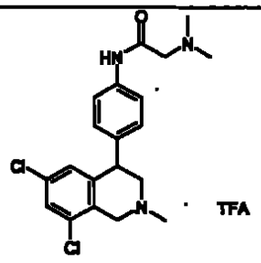
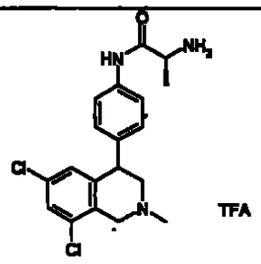
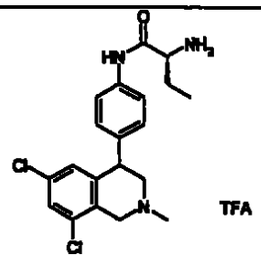
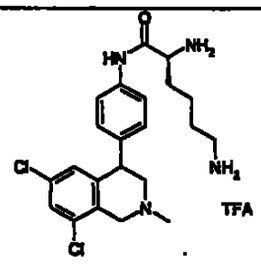
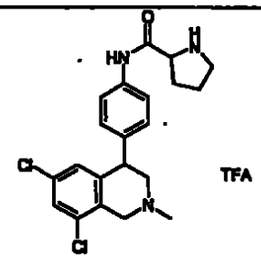
90		1,78	B	525,1/527,1	ESI	
90a		1,79	B	525,1/527,1	ESI	
91		1,63	B	465,1/467,1	ESI	
91a		1,64	B	465,1/467,1	ESI	
92		1,81	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	

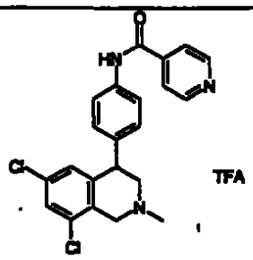
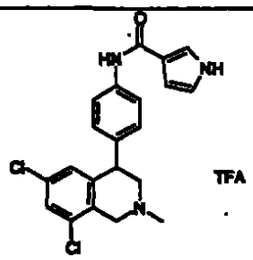
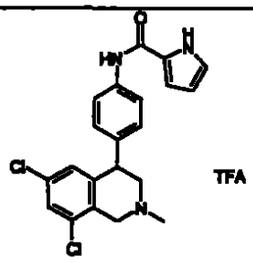
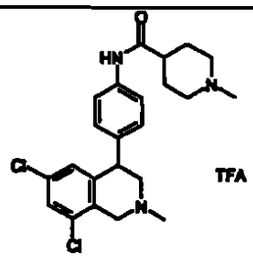
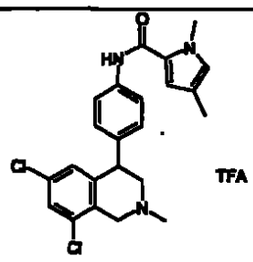
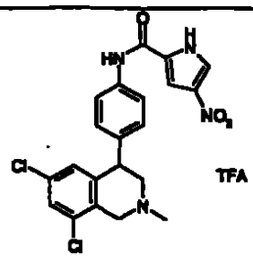
92a	 ClH	1,82	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	
93	 TFA	1,99	B	439,0/441,1	ESI	
94		1,87	B	453,0/455,0	ESI	
94a	 ClH	1,87	B	453,0/455,0	ESI	
95		2,01	B	531,0/533,0/ 535,0	ESI	
96		1,75	B	525,0/527,0	ESI	

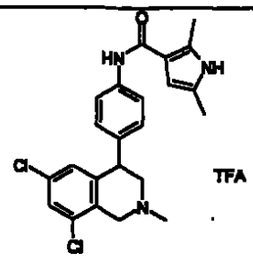
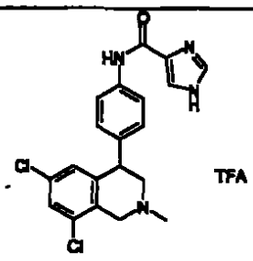
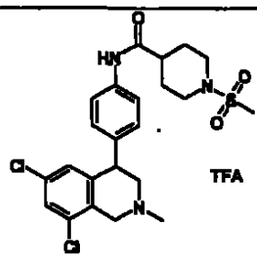
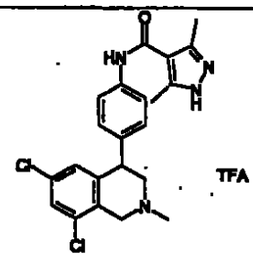
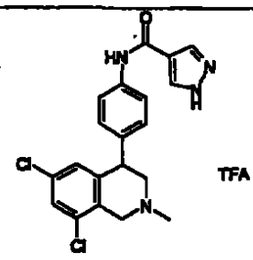
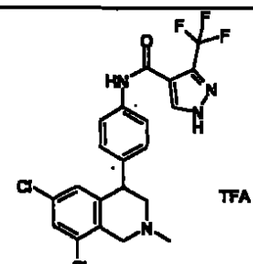
96a		1,75	B	525,0/527,0	ESI	
97		1,66	B	465,0/467,0	ESI	
97a		1,66	B	465,0/467,0	ESI	
98		1,81	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	
99				405,1/407,1	ESI	Schmp.: 122 °C
100		4,44	A	292,2/294,2	Cl	s. Bsp.2; Zwischen-produkt 4

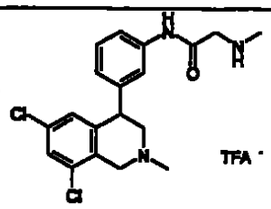
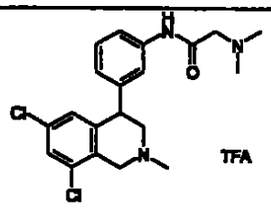
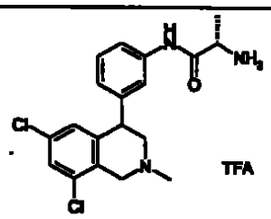
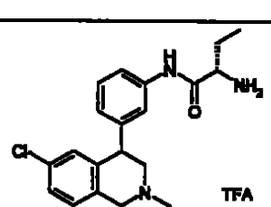
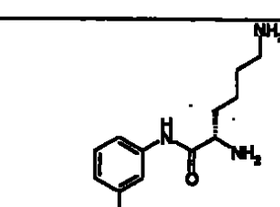
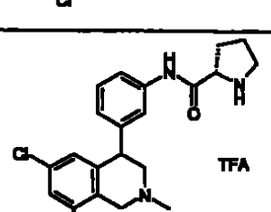
100a	 (-) TFA					s. Bsp.2; Zwischen-produkt 4a
100b	 (+) TFA					s. Bsp.2; Zwischen-produkt 4b
101	 ClH	4,43	A	326,0/328,0	ESI	
102	 ClH	4,23	A	306,1/308,0	ESI	
103		2,84	C	360,0	ESI	
104		2,79	C	320,0/322,0	ESI	
105		2,64	C	291,9/293,9	ESI	

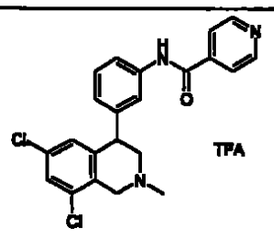
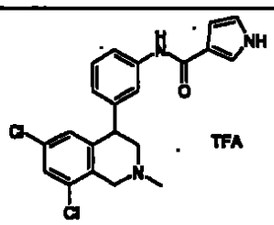
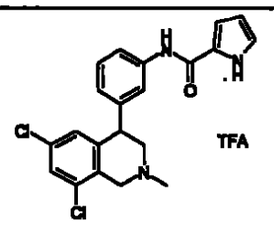
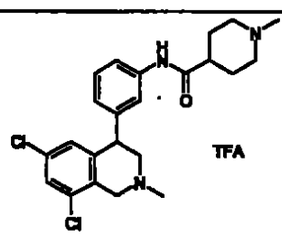
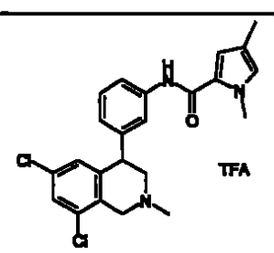
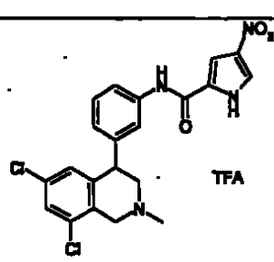
106		4,26	A	310,0/312,0	ESI	
107		4,43	A	306,1/308,1	ESI	
108		4,11	A	292,0/294,0	ESI	
109		4,28	A	292,0/294,0	ESI	
110		4,05	A	302,0/304	ESI	
111		1,37	D	364,4/366,4	ESI	

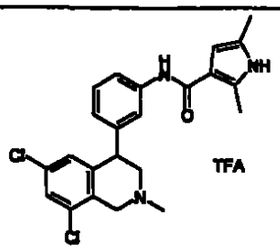
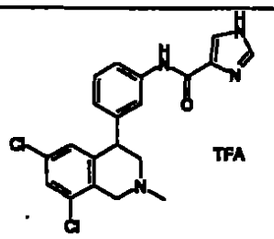
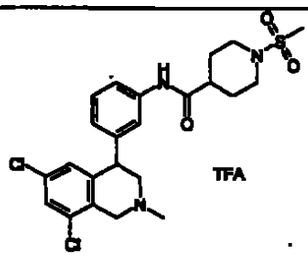
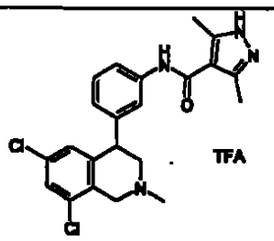
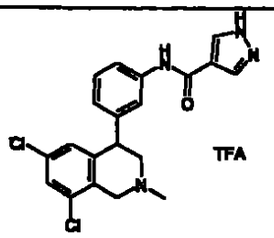
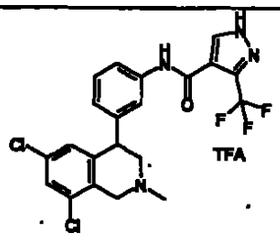
112		1,44	D	378,4/380,4	ESI	
113		1,51	D	392,4/394,4	ESI	
114		1,51	D	378,3/380,3	ESI	
115		1,58	D	392,4/394,4	ESI	
116		1,04	D	435,5/437,5	ESI	
117		1,67	D	404,4/406,4	ESI	

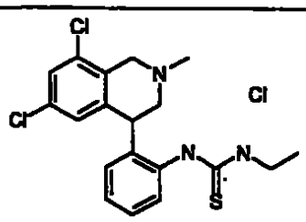
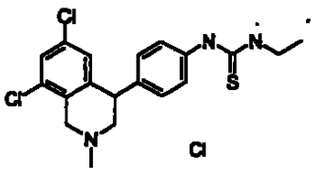
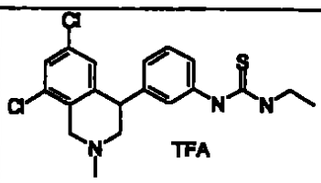
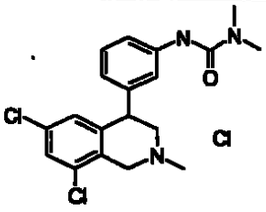
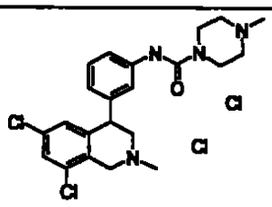
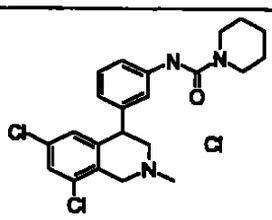
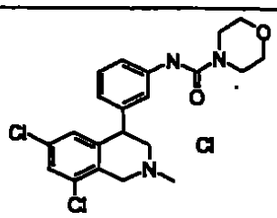
118		2,08	D	412,3/414,3	ESI	
119		2,27	D	400,4/402,4	ESI	
120		2,37	D	400,4/402,4	ESI	
121		1,54	D	432,5/434,5	ESI	
122		1,70	D	428,5/430,5	ESI	
123		2,55	D	445,4/447,4	ESI	

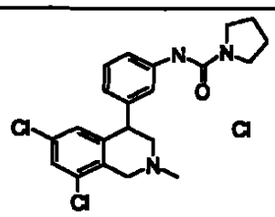
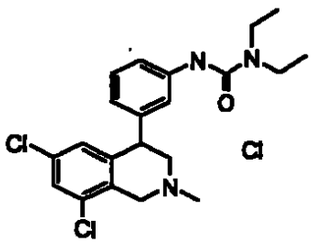
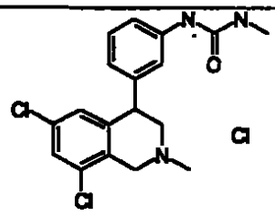
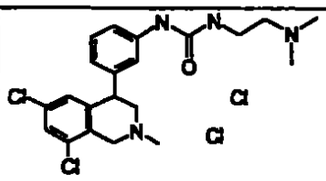
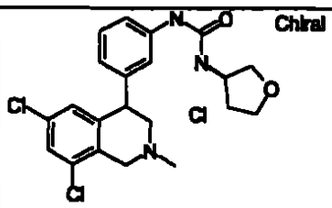
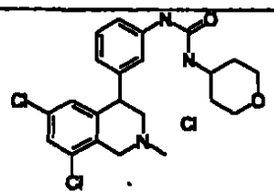
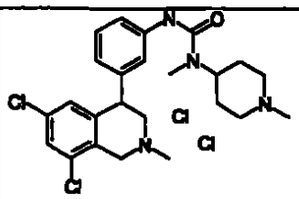
124		2,43	D	428,5/430,5	ESI	
125		1,88	D	401,4/403,4	ESI	
126		2,31	D	496,5/498,5	ESI	
127		2,14	D	429,4/431,4	ESI	
128		2,07	D	401,4/403,4	ESI	
129		2,44	D	469,4/471,4	ESI	

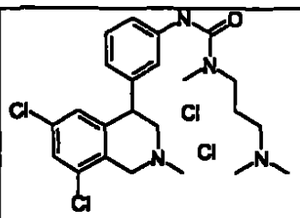
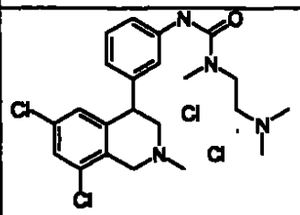
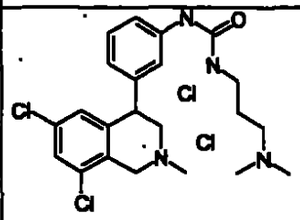
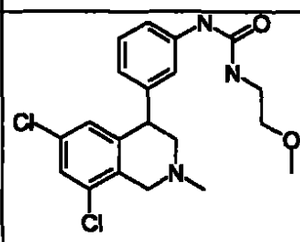
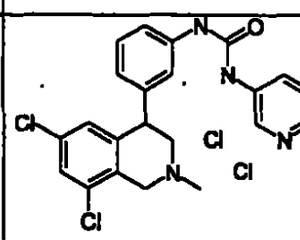
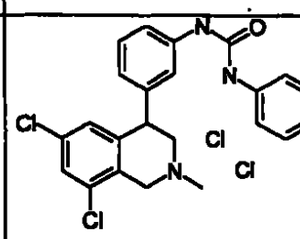
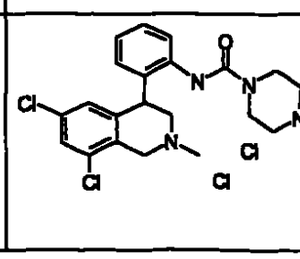
130		1,55	D	378,4/380,4	ESI	
131		1.52	D	392,4/394,4	ESI	
132		1,63	D	378,3/380,3	ESI	
133		1,64	D	392,4/394,4	ESI	
134		1,14	D	435,5/437,5	ESI	
135		1,62	D	404,4/406,4	ESI	

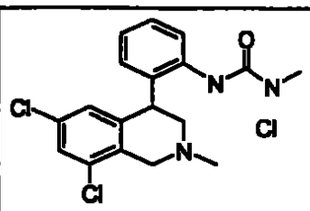
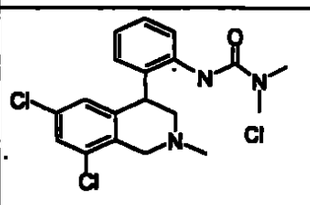
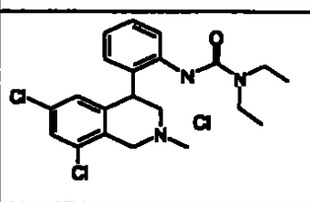
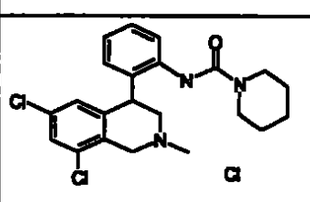
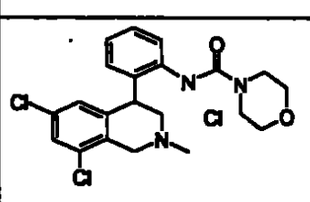
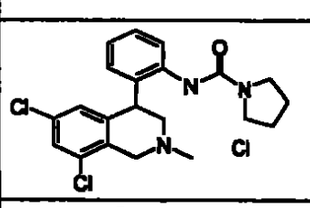
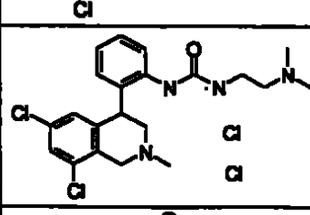
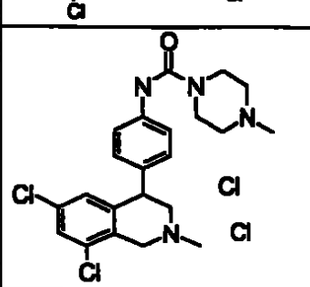
136		2,16	D	412,3/414,3	ESI	
137		2,31	D	400,4/402,4	ESI	
138		2,41	D	400,4/402,4	ESI	
139		1,62	D	432,5/434,5	ESI	
140		1,75	D	428,5/430,5	ESI	
141		2,54	D	445,4/447,4	ESI	

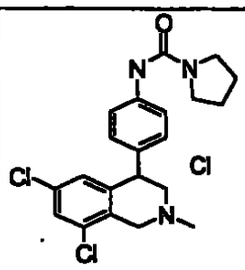
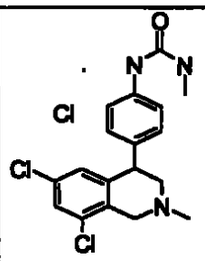
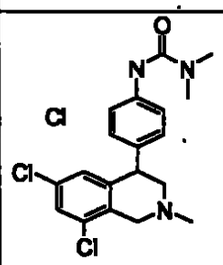
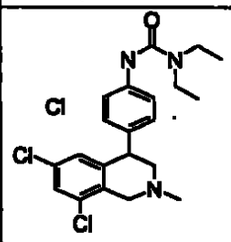
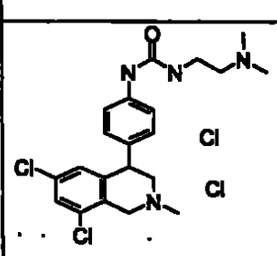
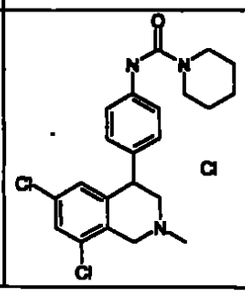
142		2,50	D	428,5/430,5	ESI	
143		1,95	D	401,4/403,4	ESI	
144		2,34	D	496,5/498,5	ESI	
145		2,31	D	429,4/431,4	ESI	
146		2,11	D	401,4/403,4	ESI	
147		2,48	D	469,4/471,4	ESI	

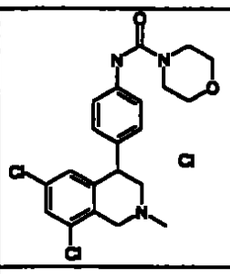
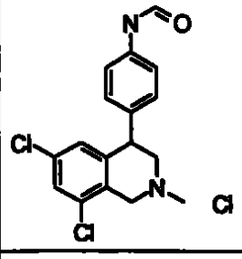
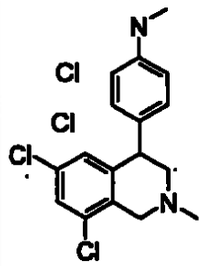
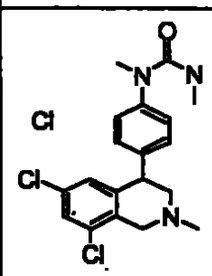
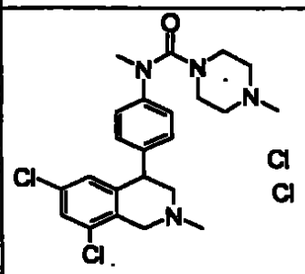
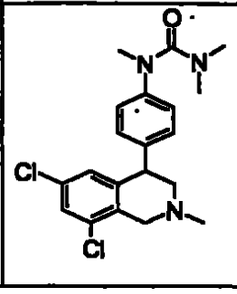
148		2,36	B	394,2	ESI	
149		2,35	B	394,2	ESI	
150		2,35	B	394,2	ESI	
151		2,15	B	378,2	ESI	
152		1,64	B	433,3	ESI	
153		2,56	B	418,3	ESI	
154		2,16	B	420,2	ESI	

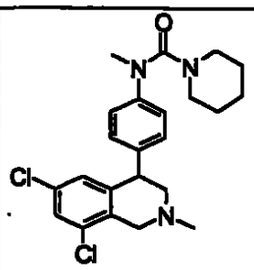
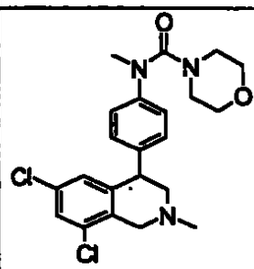
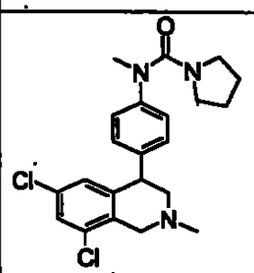
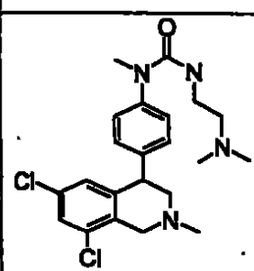
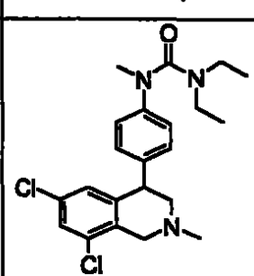
155		2,34	B	404,2	ESI	
156		2,43	B	406,2	ESI	
157		2,12	B	364,2	ESI	
158		1,65	B	421,2	ESI	
159		2,23	B	420,3	ESI	
160		2,25	B	434,3	ESI	
161		1,72	B	461,4	ESI	

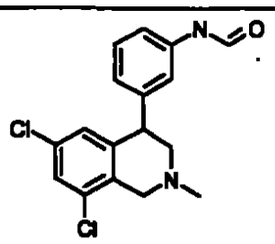
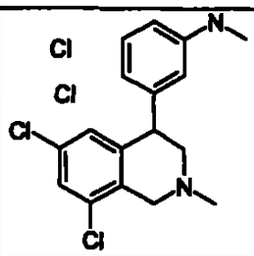
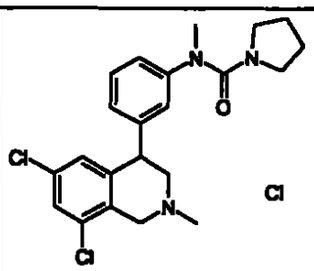
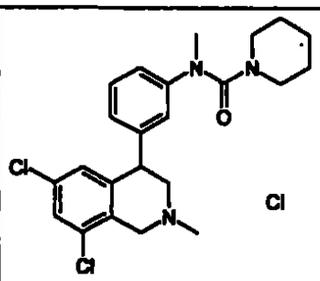
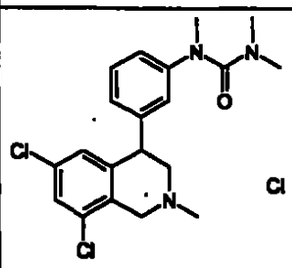
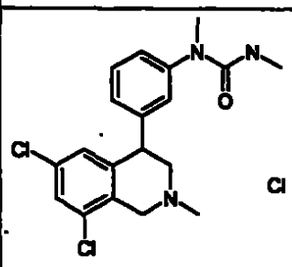
162		1,68	B	449,4	ESI	
163		1,62	B	435,3	ESI	
164		1,71	B	435,3	ESI	
165		2,21	B	408,3	ESI	
166		1,88	B	427,3	ESI	
167		1,80	B	427,3	ESI	
168		1,59	B	433,3	ESI	

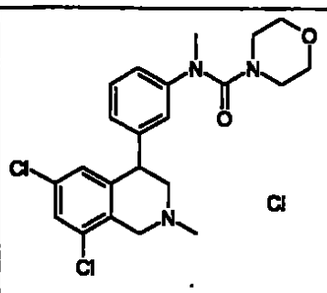
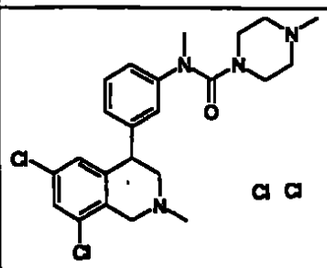
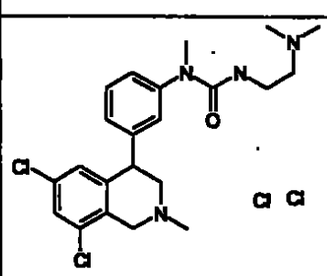
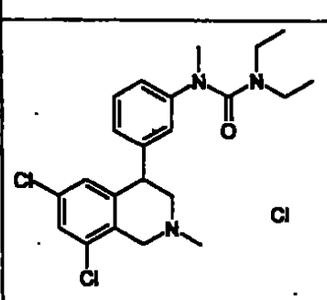
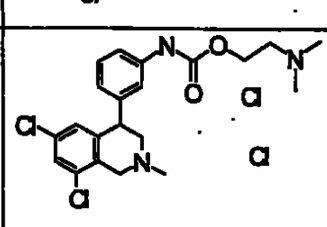
169		2,12	B	364,2	ESI	
170		2,12	B	378,2	ESI	
171		2,34	B	406,3	ESI	
172		2,44	B	418,3	ESI	
173		2,11	B	420,3	ESI	
174		2,25	B	404,3	ESI	
175		0,90	B	421,5	ESI	
176		1,52	B	433,3	ESI	

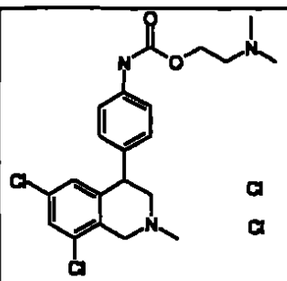
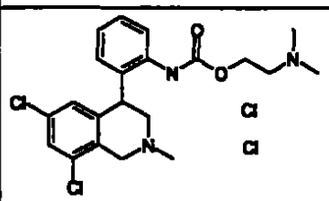
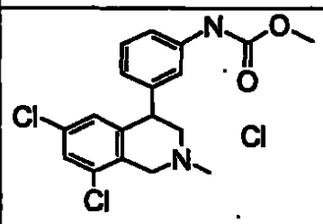
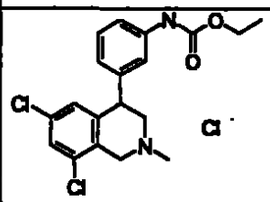
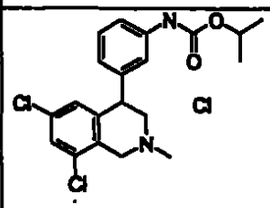
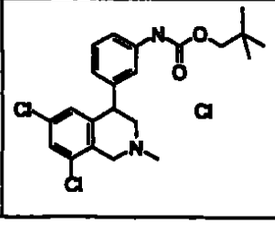
177		2,34	B	404,3	ESI	
178		2,11	B	364,2	ESI	
179		2,17	B	378,3	ESI	
180		2,51	B	406,3	ESI	
181		1,59	B	421,2	ESI	
182		2,47	B	418,2	ESI	

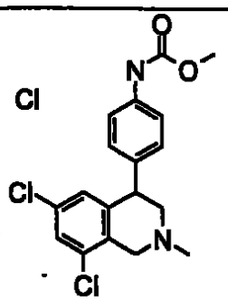
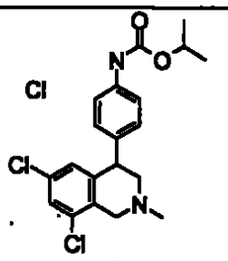
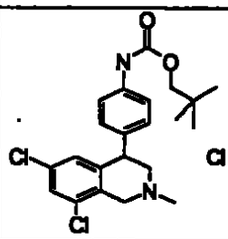
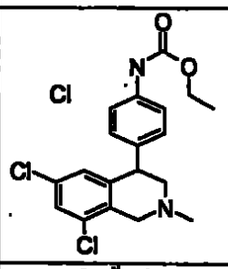
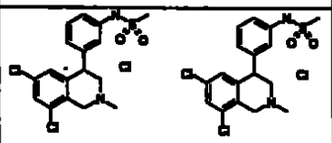
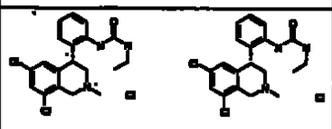
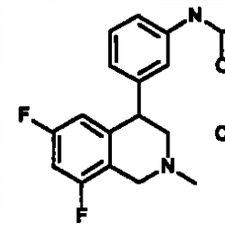
183		2,16	B	420,2	ESI	
184		2,02	B	335,2	ESI	
185		1,92	B	321,2	ESI	
186		1,05	C	378,4	ESI	
187		0,92	C	447,5	ESI	
188		1,10	C	392,5	ESI	

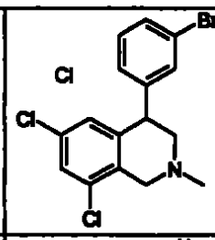
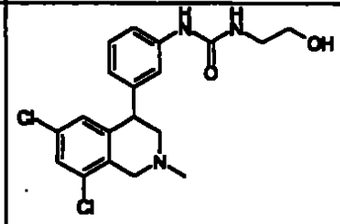
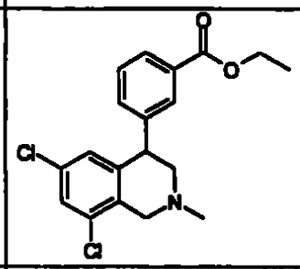
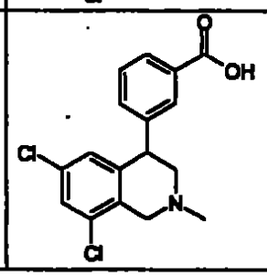
189	 Cl	1,24	C	432,5	ESI	
190	 Cl	1,10	C	434,5	ESI	
191	 Cl	1,15	C	418,4	ESI	
192	 ClH ClH	0,93	C	435,4	ESI	
193	 ClH	1,22	C	420,5	ESI	

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	

Pharmakologische Daten:

Testbeschreibung:

In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH_4Cl-Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH_4Cl -Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl, 5 mM KCl, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgSO_4$, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 µl eines NH_4Cl -freien Puffers (s. u.) zu 25 µl Aliquots der in NH_4Cl -Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei NHE1 zwei Minuten, bei NHE2 fünf Minuten und bei NHE3 drei Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na^+-haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM $CaCl_2$, 1,25 mM $MgCl_2$, 0,97 mM Na_2HPO_4, 0,23 mM NaH_2PO_4, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-Wertes wurden die Zellen in einem Na^+-freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM $CaCl_2$, 1,25 mM $MgCl_2$, 0,97 mM K_2HPO_4, 0,23 mM KH_2PO_4, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na^+-haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den

Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC_{50}-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

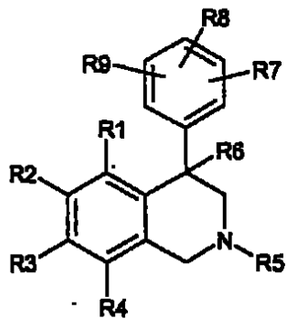
Ergebnisse:

Tabelle 14:

Beispiel	IC_{50} [µM], (NHE3)	Beispiel	IC_{50} [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		

Patentansprüche

1. 4-Phenyltetrahydroisochinoline der Formel I



I

worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 oder O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl;

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1}, und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

qq 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen,

x Null oder 1;

y Null, 1, 2, 3 oder 4;

wobei der Phenylring in der Gruppe O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 oder C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander Heteroaryl, wobei Null, 1, 2, 3 oder 4 N-Atome, Null oder 1 Sauerstoff-Atom oder Null oder 1 S-Atom als Ringatome enthalten sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

r 3, 4, 5, 6, 7, oder 8,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können;

R13 H oder C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R13 und eine CH_2-Gruppe von R11 oder R12 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können,

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander $-O_h-SO_j-R15$, wobei

h Null oder 1;

j Null, 1 oder 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6,7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R19 und eine CH_2-Gruppe von R17 oder R18 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss,

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in den Gruppen C_pH_{2p+1}, $C_{ss}H_{2ss-1}$ und C_qH_{2q+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können, und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR21 ersetzt sein können;

R21 H oder C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_rH_{2r+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander $-O_v-SO_w-R23$;

v Null oder 1;

w Null, 1 oder 2;

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

nn und pp
unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,
wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26
unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR27 ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;
wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26
gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring,
oder
R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9
unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig voneinander H oder C_hH_{2h+1};

bb 2 oder 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2- Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann ;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bildet;

oder

R30 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen, Null oder 1 S-Atomen und Null oder 1 O-Atomen,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ und COR72;

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

oo, uu und vv

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O- oder NR44 ersetzt sein können;

R44 H oder $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{gg}H_{2gg+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und R44 zusammen mit einer (CH_2)-Gruppe von R40 oder R41 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5 oder 6-gliedrigen Ring bilden können;

oder

R40 und R41

mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

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

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus CONR40R41, $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a und b

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, $C_\pi H_{2\pi-1}$;

e 1, 2, 3 oder 4,

π 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und $C_\pi H_{2\pi-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R_{15}, wobei

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

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H, C_mH_{2m+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO und die zweite CH_2-Gruppe durch NR19 ersetzt ist;

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss,

R5 H, C_pH_{2p+1};

p 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_pH_{2p+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_sH_{2s+1} und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4 oder 5,

mm 3, 4, 5 oder 6,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$; Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig von einander H oder C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6;

h 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromaten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Thiazolyl und Oxazolyl,

die unsubstituiert sind oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder COR72,;

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

oo, uu und vv unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42;

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander auszuwählen Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus CONR40R41, $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

3. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1};

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1} und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, $C_\pi H_{2\pi-1}$;

e 1, 2, 3 oder 4,

π 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und $C_\pi H_{2\pi-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss;

R5 Methyl oder Trifluormethyl;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn 1, 2, 3, 4 oder 5,
wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26
unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;
wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;
wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26
gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,
oder
R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9
unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 H, Methyl oder CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6;

wobei in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

R31 H, Methyl, Ethyl, CF_3, CH_2CF_3, Acetyl, Propionyl, Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, die unsubstituiert sind oder substituiert mit maximal 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, NH_2, NHAcetyl;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus CONR40R41, $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

4. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1};

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1} und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 oder 4,

r 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

wobei jedoch immer R2 ungleich H sein muss;

R5 Methyl oder Trifluormethyl;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn 1, 2, 3, 4 oder 5,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 H, Methyl oder CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5 oder 6;

wobei in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine CH_2-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

R31 H, Methyl, Ethyl, CF_3, CH_2CF_3, Acetyl, Propionyl, Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, die unsubstituiert sind oder substituiert mit maximal 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, NH_2, NHAcetyl;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$; $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

wobei jedoch nicht zwei Substituenten aus der Gruppe R7, R8 und R9 gleichzeitig OH oder OCH_3 sein dürfen

und wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 ausgewählt sein muss aus der Gruppe bestehend aus $-O_vSO_wR23$, NR32COR30, NR32CSR30 und $NR32SO_{bb}R30$;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

5. Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;

3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N-dimethyl-benzol-sulfonamid;
5) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
6) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;
7) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid;
8) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid;
9) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;
10) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
11) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-phenyl]-diethyl-amin
12) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
13) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
14) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
15) 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
16) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;
17) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff;
18) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;
19) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;
20) N-[4-(6-Methansulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
21) N-[4-(2,6,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
22) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
23) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;
24) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

25) N-{4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

26) N-{4-[8-Chloro-6-(cyclopropylmethyl-amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

27) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;

28) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-N-methyl-benzamid;

29) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-benzamid;

30) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hydroxy-benzamid;

31) N-[5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoyl]- guanidin;

32) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

33) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

34) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

35) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

36) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

37) Pentansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

38) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

39) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

40) Cyclopropancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

41) Cyclobutancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

42) Cyclopentancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

43) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

44) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

45) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

46) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

47) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

48) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

49) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

50) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

51) Pentansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

52) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

53) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid;

54) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

55) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

56) Cyclopentancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

57) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

58) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

59) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

60) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

61) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

62) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

63) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

64) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

65) Pentansäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

66) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

67) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

68) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

69) Cyclobutancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

70) Cyclopentancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

71) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

72) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

73) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

74) Ethansulfonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

75) N',N'-Dimethylamino-N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

76) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

77) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

78) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

79) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

80) N-{5-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

81) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

82) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

83) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

84) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

85) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

86) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

87) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

88) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

89) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

90) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

91) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

92) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

93) 2-Chloro-5-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;

94) 2-Methyl-4-phenyl-6,8-bis-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

95) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-acetamid;

96) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-methylamino- acetamid;

97) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

98) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-propionamid;

99) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-butyramid;

100) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

101) Pyrrolidine-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin -4- yl)-phenyl]-amid;

102) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

103) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

104) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

105) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

106) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

107) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

108) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

109) 1H-Imidazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

110) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

111) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

112) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

113) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

114) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

115) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

116) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

117) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

118) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

119) Pyrrolidin-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

120) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

121) 1H-Pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

122) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

123) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

124) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

125) 4-Nitro-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

126) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochuinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

127) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

128) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

129) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

130) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

131) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

132) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

133) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

134) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

135) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

136) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

137) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

138) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

139) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

140) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

141) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

142) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

143) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

144) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

145) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

146) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

147) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

148) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

149) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

150) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

151) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

152) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

153) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

154) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

155) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

156) Piperidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

157) Morpholin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

158) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

159) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

160) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

161) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

162) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

163) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

164) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

165) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

166) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

167) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

168) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

169) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

170) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

171) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

172) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

173) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

174) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

175) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

176) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

177) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1- methyl-harnstoff;

178) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

179) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

180) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

181) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

182) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

183) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

184) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

185) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

186) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

187) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1-methyl-harnstoff;

188) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

189) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

190) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

191) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

192) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-ethyl-ester;

193) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-isopropyl-ester;

194) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

195) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-methyl-ester;

196) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-isopropyl-ester;

197) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

198) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-ethyl-ester;

199) (R)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

200) (S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

201) (R)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

202) (S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

203) N-[3-(6,8-Difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

204) 4-(3-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

205) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

206) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethyl-ester;

207) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure.

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

sowie aus deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;
5) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;
6) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
7) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
8) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;
9) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
10) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

11) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

12) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

13) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

14) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

15) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

16) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

17) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

18) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

19) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

20) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

21) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

22) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

23) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

24) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

25) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

26) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

27) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

28) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

29) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

30) N-(5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

31) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

32) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

33) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

34) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

35) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

36) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

37) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

38) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

39) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

40) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

41) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

42) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

43) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

44) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

45) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

46) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

47) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

48) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

49) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

50) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

51) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

52) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

53) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

54) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

55) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

56) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

57) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

58) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

59) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

60) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

61) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

62) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

63) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

64) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

65) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

66) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

67) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

68) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

69) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

70) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

71) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

72) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

73) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

74) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

75) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

76) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

77) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

78) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

79) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

80) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

81) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

82) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

83) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

84) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

85) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

86) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

87) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

88) (R oder S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- methansulfonamid;

89) (R oder S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

90) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

sowie aus deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Inhibierung des Natrium-Protonen-Austauschers Subtyp III (NHE3) beeinflusst werden können,

worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 oder O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl;

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1}, und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

qq 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen,

x Null oder 1;

y Null, 1, 2, 3 oder 4;

wobei der Phenylring in der Gruppe O_x-$(CH_2)_y$-Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 oder C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander Heteroaryl, wobei Null, 1, 2, 3 oder 4 N-Atome, Null oder 1 Sauerstoff-Atom oder Null oder 1 S-Atom als Ringatome enthalten sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

r 3, 4, 5, 6, 7, oder 8,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können;

R13 H oder C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3, oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R13 und eine CH_2-Gruppe von R11 oder R12 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR13 ersetzt sein können,

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander $-O_h-SO_j-R15$, wobei

h Null oder 1;

j Null, 1 oder 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6,7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

oder

R19 und eine CH_2-Gruppe von R17 oder R18 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in C_pH_{2p+1} und $C_{ss}H_{2ss-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in C_qH_{2q+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können, und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O oder NR21 ersetzt sein können;

R21 H oder C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_rH_{2r+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei in C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander $-O_v-SO_w-R23$;

v Null oder 1;

w Null, 1 oder 2;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und ein oder mehrere CH_2-Gruppen durch O, CO, CS oder NR27 ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig voneinander H oder C_hH_{2h+1};

bb 2 oder 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine (CH_2)-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bildet;

oder

R30 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen, Null oder 1 S-Atomen und Null oder 1 O-Atomen,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ und COR72;

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

oo, uu und vv

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und eine oder mehrere CH_2-Gruppen durch O- oder NR44 ersetzt sein können;

R44 H oder $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{gg}H_{2gg+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und R44 zusammen mit einer (CH_2)-Gruppe von R40 oder R41 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5 oder 6-gliedrigen Ring bilden können,

oder

R40 und R41

mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

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

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel I verwendet werden, in denen bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a und b

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R10 H oder C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander CONR11R12 oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 oder 4,

r 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_nH_{2n-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R_{15}, wobei

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

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

l 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H, C_mH_{2m+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO und die zweite CH_2-Gruppe durch NR19 ersetzt ist;

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R19 H oder C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_nH_{2n+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

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

p 1, 2, 3 oder 4;

ss 3, 4, 5, oder 6, wobei in C_pH_{2p+1} und $C_{ss}H_{2ss-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

s und t

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_sH_{2s+1} und OC_tH_{2t+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_uH_{2u+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn und pp

unabhängig voneinander 1, 2, 3, 4 oder 5,

mm 3, 4, 5 oder 6,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ und $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN,oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 unabhängig voneinander H oder C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

yy 3, 4, 5 oder 6;

h 1, 2, 3 oder 4;

wobei in C_hH_{2h+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen und in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere (CH_2)-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine (CH_2)-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

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

kk 1, 2, 3, oder 4;

wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können,

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

xx 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromaten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Thiazolyl und Oxazolyl,

die unsubstituiert sind oder substituiert mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 und R71

unabhängig voneinander H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder COR72,;

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

oo, uu und vv unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

wobei in den Gruppen $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ oder $C_{vv}H_{2vv+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander 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 oder OCOR42;

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander auszuwählen Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können.

9. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, OC_bH_{2b+1};

a und b

in den Gruppen C_aH_{2a+1} und OC_bH_{2b+1} unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 oder 4,

r 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen C_eH_{2e+1} und C_rH_{2r-1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R11 und R12

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Piperazin und Morpholin;

oder

R11 und R12

unabhängig voneinander COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 oder SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} oder NR17R18;

k 1, 2, 3 oder 4, wobei ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R17 und R18

unabhängig voneinander H oder C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei in der Gruppe C_mH_{2m+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R17 und R18

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder, 6-gliedrigen Ring;

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

p 1, 2, 3 oder 4;

ss 3, 4, 5, oder 6, wobei in C_pH_{2p+1} und $C_{ss}H_{2ss-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R6 H, CH_3;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander OSO_3H, SO_3H oder SO_2R23;

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

nn 1, 2, 3, 4 oder 5,

wobei in $C_{nn}H_{2nn+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R25 und R26

unabhängig voneinander H, CN oder C_zH_{2z+1}, in welchem die an den Stickstoff gebundene erste CH_2-Gruppe durch CO oder CS und die zweite CH_2- durch NR27 ersetzt ist;

z 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

wobei in C_zH_{2z+1} ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

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

aa 1, 2, 3 oder 4;

wobei in $C_{aa}H_{2aa+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

oder

R25 und R26

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6- gliedrigen Ring,

oder

R27 und eine CH_2-Gruppe von R25 oder R26 gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander NR32COR30, NR32CSR30 oder $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl, in welchen Ringen eine CH_2-Gruppe durch O oder NR33 ersetzt sein kann;

R32 und R33 H, CH_3 oder CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

yy 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

wobei in den Gruppen $C_{cc}H_{2cc+1}$ und $C_{yy}H_{2yy-1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können und eine oder mehrere (CH_2)-Gruppen durch NR31 ersetzt sein können und eine (CH_2)-Gruppe durch O ersetzt sein kann;

R31 H, Methyl, Ethyl, CF_3, CH_2CF_3, Acetyl, Propionyl, Methansulfonyl oder Ethansulfonyl;

oder

R31 zusammen mit einer CH_2-Gruppe von R30 und dem N-Atom, an das sie gemeinsam gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

oder

R30 Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl oder Oxazolyl, die unsubstituiert sind oder substituiert mit maximal 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, NH_2, NHAcetyl;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 oder OCOR42,

ee und ff

unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;

ww 3, 4, 5 oder 6,

wobei in den Gruppen $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ und $OC_{ff}H_{2ff+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können;

R40 und R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ oder $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{tt}H_{2tt+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein dürfen;

oder

R40 und R41

unabhängig voneinander Hydroxyethyl, N,N-Dimethylaminoethyl, N,N-Diethylaminoethyl, Pyrrolidinoethyl, N-Methylpiperazinoethyl, Piperazinoethyl, Morpholinoethyl oder Piperidinoethyl;

oder

R40 und R41

gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Piperazin- oder Morpholinring;

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

hh 1, 2, 3 oder 4;

wobei in der Gruppe $C_{hh}H_{2hh+1}$ ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sein können.

10. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel I ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N-dimethyl-benzol-sulfonamid;
5) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
6) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;
7) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid;
8) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid;
9) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;
10) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
11) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-phenyl]-diethyl-amin
12) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
13) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
14) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;
15) 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
16) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;
17) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-propyl-harnstoff;
18) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

19) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

20) N-[4-(6-Methansulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

21) N-[4-(2,6,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

22) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

23) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

24) N-[4-(8-Chloro-2-methyl-6-morpholin-4-yl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- acetamid;

25) N-{4-[8-Chloro-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

26) N-{4-[8-Chloro-6-(cyclopropylmethyl-amino)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl]-phenyl}-acetamid;

27) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;

28) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-N-methyl-benzamid;

29) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-benzamid;

30) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hydroxy-benzamid;

31) N-[5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoyl]- guanidin;

32) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

33) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

34) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

35) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

36) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

37) Pentansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

38) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

39) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

40) Cyclopropancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

41) Cyclobutancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

42) Cyclopentancarbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

43) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

44) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

45) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

46) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

47) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

48) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

49) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

50) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

51) Pentansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

52) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

53) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-propionamid;

54) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

55) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

56) Cyclopentancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

57) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

58) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

59) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

60) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

61) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

62) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

63) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

64) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

65) Pentansäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

66) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

67) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl- propionamid;

68) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

69) Cyclobutancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

70) Cyclopentancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

71) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

72) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

73) N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

74) Ethansulfonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

75) N',N'-Dimethylamino-N-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

76) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

77) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

78) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

79) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

80) N-{5-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

81) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

82) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

83) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

84) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

85) 5-Chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

86) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

87) 5-Bromo-thiophen-2-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

88) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

89) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

90) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

91) 2,2,2-Trifluoro-ethansulfonsäure-3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

92) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

93) 2-Chloro-5-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;

94) 2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

95) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2;3,4-tetrahydro-isochinolin;

96) 4-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenol;

97) 8-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

98) 2-(8-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenol;

99) 2-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenol;

100) 5-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-methoxy-phenol;

101) 2-Methyl-8-nitro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

102) 4-(8-Amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzol-1,2-diol;

103) 2,8-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

104) 4-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

105) 4-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

106) 4-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

107) 4-(3-Chloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

108) 2,4-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

109) 2-Butyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-ylamin;

110) N-(2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-8-yl)-acetamid;

111) 7-Chloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

112) 8-Chloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

113) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

114) 6-Chloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

115) 6-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

116) 2-Ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

117) 2-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

118) 6,8-Dichloro-2-ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

119) 4-(4-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

120) 2-Methyl-4-phenyl-6,8-bis-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

121) 6,8-Dichloro-2-isopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

122) 5,8-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

123) 6,8-Dichloro-4-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

124) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

125) 5,6-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

126) 6,7-Dichloro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

127) 8-Bromo-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

128) 6,8-Dichloro-4-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

129) 6,8-Dichloro-2-cyclopropyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

130) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-acetamid;

131) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-methylamino- acetamid;

132) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

133) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-propionamid;

134) 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-butyramid;

135) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

136) Pyrrolidine-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin -4- yl)-phenyl]-amid;

137) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

138) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

139) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

140) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

141) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

142) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

143) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

144) 1H-Imidazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

145) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

146) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

147) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

148) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

149) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

150) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

151) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

152) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

153) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

154) Pyrrolidin-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

155) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isonicotinamid;

156) 1H-Pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

157) 1H-Pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

158) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

159) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

160) 4-Nitro-1H-pyrrol-2- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

161) 2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-3- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochuinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

162) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

163) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

164) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

165) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

166) 3-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

167) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

168) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

169) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-thioharnstoff;

170) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

171) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

172) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

173) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

174) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

175) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

176) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

177) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

178) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

179) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

180) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

181) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

182) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

183) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

184) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

185) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

186) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

187) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

188) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

189) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

190) 3-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

191) Piperidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

192) Morpholin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

193) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

194) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

195) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

196) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

197) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

198) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

199) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

200) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

201) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

202) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

203) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

204) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

205) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

206) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

207) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

208) Piperidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

209) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

210) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

211) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

212) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1- methyl-harnstoff;

213) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

214) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

215) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

216) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

217) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

218) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

219) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

220) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

221) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

222) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3,3-diethyl-1-methyl-harnstoff;

223) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

224) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

225) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

226) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

227) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-ethyl-ester;

228) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-isopropyl-ester;

229) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

230) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-methyl-ester;

231) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-isopropyl-ester;

232) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-2,2- dimethyl-propyl-ester;

233) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- carbaminsäure-ethyl-ester;

234) (R)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

235) (S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methansulfonamid;

236) (R)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

237) (S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

238) N-[3-(6,8-Difluoro-2-methyl-1,2,3;4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

239) 4-(3-Bromo-phenyl)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

240) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

241) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethyl-ester;

242) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure.

sowie aus deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

11. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel I ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

1) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;
2) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
3) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonamid;
4) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure;
5) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-ethyl-benzamid;
6) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-yl)-N-propyl-benzamid;

7) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;

8) 6,8-Dichloro-2-methyl-4-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

9) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

10) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thiohamstoff;

11) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-hamstoff;

12) N-[4-(6-Bromo-8-chloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

13) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-2-hydroxy-benzoesäure;

14) 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hydroxy-benzamid;

15) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

16) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

17) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

18) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

19) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

20) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

21) Ethansulfonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

22) N',N'-Dimethylamino-N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

23) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

24) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

25) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-isobutyramid;

26) Cyclopropancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

27) Cyclobutancarbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

28) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-acetamid;

29) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

30) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-nicotinamid;

31) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methan-sulfonamid;

32) Ethansulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

33) N',N'-Dimethylamino-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-sulfamid;

34) Cyclopropancarbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

35) 1-Acetyl-piperidin-4-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

36) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

37) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

38) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

39) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-thioharnstoff;

40) N-{5-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylsulfamoyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamid;

41) 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

42) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

43) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamid;

44) N-Ethyl-N'-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzolsulfonyl-harnstoff;

45) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

46) 2,6-Diamino-hexansäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin -4-yl)- phenyl]-amid;

47) 1H-Pyrrole-3-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

48) 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

49) 1-Methansulfonyl-piperidin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

50) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

51) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-methylamino-acetamid;

52) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-2-dimethylamino-acetamid;

53) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-propionamid;

54) 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-butyramid;

55) 2,6-Diamino-hexansäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)- phenyl]-amid;

56) 1-Methyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

57) 1H-Imidazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochuinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

58) 1-Methansulfonyl-piperidin-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

59) 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

60) 1H-Pyrazol-4- carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin- 4-yl)-phenyl]-amid;

61) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

62) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

63) Piperidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

64) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

65) Pyrrolidin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

66) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

67) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

68) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)- harnstoff;

69) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-harnstoff;

70) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-harnstoff;

71) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-harnstoff;

72) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-methyl-harnstoff;

73) 3-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

74) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(3-dimethylamino-propyl)-harnstoff;

75) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-ethyl)-harnstoff;

76) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-harnstoff;

77) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-harnstoff;

78) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

79) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

80) 1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

81) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

82) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-methyl-harnstoff;

83) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-dimethyl-harnstoff;

84) 3-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,1-diethyl-harnstoff;

85) 1-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-harnstoff;

86) Morpholin-4-carbonsäure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-amid;

87) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

88) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

89) N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-formamid;

90) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amin;

91) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-harnstoff;

92) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-1,3-dimethyl-harnstoff;

93) Morpholin-4-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4- yl)-phenyl]-methyl-amid;

94) 4-Methyl-piperazin-1-carbonsäure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-methyl-amid;

95) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-dimethylamino-ethyl)-1-methyl-harnstoff;

96) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

97) [4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

98) [2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-dimethylamino-ethyl-ester;

99) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-methyl-ester;

100) (R oder S)-N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]- methansulfonamid;

101) (R oder S)-1-[2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-ethyl-harnstoff;

102) 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-ethyl)-harnstoff;

103) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethyl-ester

104) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure.

sowie aus deren pharmazeutisch verträglichen Salzen.

12. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs.

13. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemstörungen, insbesondere Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.

14. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.

15. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens.

16. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.

17. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Gallenfunktion.

18. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.

19. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.

20. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.

21. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zu Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

22. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

23. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

24. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels.

25. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Befalls durch Ektoparasiten.

26. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/EP 02/12990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D217/22 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 C07D409/12
A61K31/47 A61P9/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 32624 A (DU PONT PHARM CO) 10 May 2001 (2001-05-10) table 1 ---	1-26
A	WO 01 79186 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLA) 25 October 2001 (2001-10-25) claims; examples ---	1-26

-/---

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 March 2003	17/03/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Menegaki, F

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SATTELKAU T ET AL: "AN EFFICIENT SYNTHESIS OF THE POTENT DOPAMINE D1 AGONIST DINAPSOLINE BY CONSTRUCTION AND SELECTIVE REDUCTION OF 2'-AZADIMETHOXYBENZANTHRONE" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, no. 2, 2001, pages 262-266, XP002949177 ISSN: 0039-7881 examples 6A,6B	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/12990

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-4,7-9,12-26
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 1-4, 7-9 and 12-26

The current Claims 1-4, 7-9 and 12-26 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning Claims 5, 6, 10 and 11 and the examples in the description.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter I Application No
PCT/EP 02/12990

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132624 A	10-05-2001	AU 1459601 A	14-05-2001
		BR 0015307 A	09-07-2002
		EP 1246805 A1	09-10-2002
		WO 0132624 A1	10-05-2001
WO 0179186 A	25-10-2001	DE 10019062 A1	25-10-2001
		AU 9337301 A	30-10-2001
		WO 0179186 A1	25-10-2001
		EP 1274691 A1	15-01-2003
		NO 20024997 A	17-10-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna es Aktenzeichen
PCT/EP 02/12990

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D217/22 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 C07D409/12
A61K31/47 A61P9/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 32624 A (DU PONT PHARM CO) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Tabelle 1	1-26
A	WO 01 79186 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLA) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Ansprüche; Beispiele	1-26

-/—

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. März 2003	17/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Menegaki, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SATTELKAU T ET AL: "AN EFFICIENT SYNTHESIS OF THE POTENT DOPAMINE D1 AGONIST DINAPSOLINE BY CONSTRUCTION AND SELECTIVE REDUCTION OF 2'-AZADIMETHOXYBENZANTHRONE" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, Nr. 2, 2001, Seiten 262-266, XP002949177 ISSN: 0039-7881 Beispiele 6A,6B	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12990

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4,7-9,12-26
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-4,7-9,12-26

Die geltenden Patentansprüche 1-4,7-9,12-26 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Ansprüche 5,6,10,11 und die Beispiele in der Beschreibung.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung ... zur selben Patentfamilie gehören

Interna... ...is Aktenzeichen
PCT/EP 02/12990

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0132624	A	10-05-2001	AU	1459601 A	14-05-2001
			BR	0015307 A	09-07-2002
			EP	1246805 A1	09-10-2002
			WO	0132624 A1	10-05-2001
WO 0179186	A	25-10-2001	DE	10019062 A1	25-10-2001
			AU	9337301 A	30-10-2001
			WO	0179186 A1	25-10-2001
			EP	1274691 A1	15-01-2003
			NO	20024997 A	17-10-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
(43) Fecha de Publicación Internacional
12 Junio 2003 (12.06.2003)
PCT
(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/048129 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 217/22, 401/12, 403/12, 408/12, A61K 31/47, A61P 9/12
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/12990
(22) Fecha de Presentación Internacional: 20 Noviembre 2002 (20.11.2002)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
101 59 714.2 5 Diciembre 2001 (05.12.2001) DE

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Inventores: HOFMEISTER, Armin; Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE), HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE); LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE); BLEICH, Markus; Eufinger Strasse 73, 65597 Hünfelder-Dauborn (DE); WIRTH, Klaus; Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Kriftel (DE). GEKLE, Michael; Schiesshausstrasse 11, 97072 Würzburg (DE).

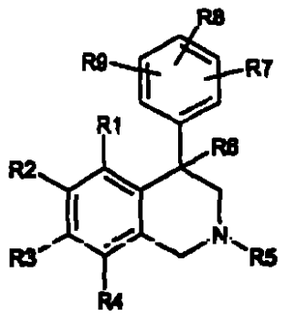
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ; CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLINAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTOS, EN ADICIÓN A UN MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE

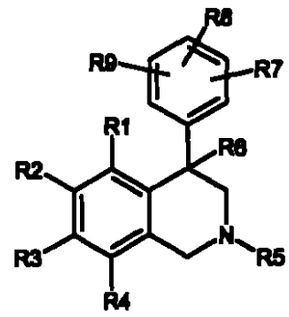


(I)

(57) Extracto: La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde R1 – R9 que tienen el mismo significado citado en las reivindicaciones, son extremadamente adecuados como anti hipertensivos para reducir o prevenir las heridas inducidas en forma isquémica, como medicamentos para intervención operativa para el tratamiento de isquémicos del sistema nervioso, infartos e hinchado del cerebro, ataques, funciones respiratorias con molestia, para el tratamiento de roncadores, como un laxante, como agentes contra parásitos ectópicos, para la prevención de callos, como agentes anti ateroescleróticos, agentes contra complicaciones tardías diabéticas, cáncer, enfermedades de fibrosis, disfunciones endoteliales, hipertrofia de órganos e hiperplasia. Dichos compuestos son también inhibidores de los sodio-protón—anti-portadores, influyen las lipoproteínas del suero y pueden usarse en la profilaxis y para la regresión de alteraciones ateroescleróticas.

4-Fenil-tetrahidro-isoquinolinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento, y medicamento que las contiene

El invento se refiere a los compuestos de la fórmula I,



I

en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 ó O_x-$(CH_2)_y$-fenilo;

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1}, independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

qq 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

x cero ó 1;

y cero, 1, 2, 3 ó 4;

realizándose que el anillo de fenilo en el grupo O_x-$(CH_2)_y$-fenilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados entre el conjunto que consta de F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 ó C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo, en que cero, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomo de oxígeno, o cero o 1 átomo de S pueden estar presentes como átomos de anillo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, C_mH_{2m-1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

m 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y C_mH_{2m-1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13;

R13 H ó C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R13 y un grupo CH_2 de **R11** ó **R12** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos,

un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F, y en que uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13,

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, $-O_h-SO_j-R15$, con

h cero ó 1;

j cero, 1 ó 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y en que uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR19;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R19 y un grupo CH_2 de R17 ó R18 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que R2 debe siempre no ser igual a H,

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o hasta 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_pH_{2p+1}, $C_{ss}H_{2ss-1}$ y C_qH_{2q+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y en que uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR21;

R21 H ó C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 o hasta 4;

en que uno o más átomos de H en C_rH_{2r+1} pueden estar

reemplazados por átomos de F;

R8 H, F, Cl, Br, I, C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$, OH, OC_tH_{2t+1} ó OCOR22;

s y t

Independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, $-O_v-SO_w-R23$;

v cero ó 1,

w cero, 1 ó 2;

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

nn y pp

Independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

Independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y,

en C_zH_{2z+1}, uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos de CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR27;

R27 H ó $C_{ss}H_{2ss+1}$;

ss 1, 2, 3 ó 4,

en que uno o más átomos de H en $C_{ss}H_{2ss+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7

miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 independientemente uno de otro, H ó C_hH_{2h+1};

bb 2 ó 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30, forma un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R30 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomos de S y cero o 1 átomos de O,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ y COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR44;

R44 H ó $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{gg}H_{2gg+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y R44 forma un anillo de 5 ó 6 miembros junto con un grupo (CH_2) de R40 ó R41 y el átomo de N al que estos están unidos;

o

R40 y R41

con el átomo de N al que éstos están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

pero en que dos sustituyentes del grupo de R7, R8 y R9 no pueden ser simultáneamente OH y OCH_3

y en que por lo menos uno de los sustituyentes R7, R8 o R9 se debe seleccionar entre el conjunto que consta de CONR40R41, $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{2b}R30$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a y b

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo y oxazolilo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$ y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15, o

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

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO y el segundo grupo CH_2 está reemplazado por NR19;

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que **R2** debe siempre no ser igual a H,

R5 H, C_pH_{2p+1};

p 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_pH_{2p+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1} y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

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

nn y pp

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4 ó 5,

mm 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33

independientemente uno de otro, H o C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

h 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 un sistema heteroaromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo y oxazolilo,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente unos de otros, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42;

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

se han de seleccionar independientemente uno de otro, entre hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por R7, R8 y R9 no

pueden ser simultáneamente OH y OCH_3;

y en que por lo menos uno de los sustituyentes R7, R8 o R9 se debe seleccionar entre el grupo que consta de CONR40R41, $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{bb}R30$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

Se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1};

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1} independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_aH_{2a+1}, C_rH_{2r-1};

a 1, 2, 3 ó 4,

r 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_aH_{2a+1} y C_rH_{2r-1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que **R2** debe siempre no ser igual a H;

R5 metilo o trifluorometilo;

R6 H;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

R23 $C_{nn}H_{2nn+1}$ ó NR25R26;

nn 1, 2, 3, 4 ó 5,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de **R25** ó **R26** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 H, metilo o CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y en que uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

R31 H, metilo, etilo, CF_3, CH_2CF_3, acetilo o propionilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de **R30** y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo u oxazolilo, que están sin sustituir o sustituidos con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, NH_2, NH-acetilo;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y

$OC_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F,

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por **R7, R8** y **R9** no pueden ser simultáneamente OH y OCH_3;

y en que por lo menos uno de los sustituyentes **R7, R8** o **R9** se debe seleccionar entre el grupo que consta de CONR40R41, $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{bb}R30$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

Se da una preferencia muy particular a los compuestos de la fórmula I en que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1};

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1} independientemente unos de otros, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, C_nH_{2n-1};

e 1, 2, 3 ó 4,

n 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y C_nH_{2n-1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el conjunto que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que R2 debe siempre no ser igual a H;

R5 metilo o trifluorometilo;

R6 H;

R7, R8 y R9

independientemente uno de otro, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

R23 $C_{nn}H_{2nn+1}$ ó NR25R26;

nn 1, 2, 3, 4 ó 5,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de **R25** ó **R26** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 H, metilo o CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar

reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

R31 H, metilo, etilo, CF_3, CH_2CF_3, acetilo o propionilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo u oxazolilo, que están sin sustituir o sustituidos con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el conjunto que consta de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, NH_2, NH-acetilo;

o

R7, R8 y R9

independientemente uno de otro, H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el conjunto formado por **R7**, **R8** y **R9** no pueden ser simultáneamente OH y OCH_3;

y en que por lo menos uno de los radicales **R7**, **R8** y **R9** se debe seleccionar entre el grupo que consta de $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{ww}R30$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

Se da una preferencia muy especialmente particular a los compuestos

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
4) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida;
5) 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
6) ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;
7) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-benzamida;
8) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-propil-benzamida;
9) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-4-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
10) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
11) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-dietil-amina;
12) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-piperidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
13) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
14) 6,8-dicloro-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
15) 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
16) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;
17) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea;
18) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;
19) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;
20) N-[4-(6-metanosulfonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
21) N-[4-(2,6,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
22) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

23) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

24) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

25) N-{4-[8-cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

26) N-{4-[8-cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

27) ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico;

28) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-N-metil-benzamida;

29) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-2-hidroxi-benzamida;

30) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-hidroxi-benzamida;

31) N-[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoil]-guanidina;

32) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

33) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

34) 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

35) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

36) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

37) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

38) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

39) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

40) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

41) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutanocarboxílico;

42) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

43) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

44) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

45) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

46) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

47) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etanosulfónico;

48) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

49) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

50) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

51) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

52) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

53) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

54) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

55) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutanocarboxílico;

56) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

57) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

58) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

59) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

60) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

61) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etanosulfónico;

62) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

63) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

64) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

65) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

66) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

67) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

68) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

69) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutanocarboxílico;

70) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

71) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

72) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

73) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

74) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

75) N',N'-dimetilamino-N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

76) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

77) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

78) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

79) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

80) N-[5-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

81) N-[5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

82) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

83) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

84) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

85) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

86) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

87) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

88) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

89) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

90) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etano-sulfónico;

91) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etano-sulfónico;

92) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

93) 2-cloro-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

94) 2-metil-4-fenil-6,8-bis-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

95) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

96) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

97) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

98) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

99) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

100) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

101) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

102) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

103) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

104) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

105) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

106) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

107) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

108) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

109) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

110) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

111) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

112) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

113) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

114) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

115) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

116) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

117) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

118) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

119) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

120) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

121) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

122) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

123) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

124) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

125) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

126) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

127) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

128) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

129) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

130) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

131) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

132) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

133) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

134) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

135) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

136) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

137) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

138) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

139) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

140) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

141) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

142) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

143) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

144) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea;

145) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

146) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

147) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

148) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

149) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

150) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

151) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

152) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

153) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

154) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

155) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

156) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

157) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

158) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

159) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

160) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

161) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

162) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

163) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

164) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

165) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

166) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

167) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

168) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

169) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

170) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

171) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

172) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

173) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

174) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

175) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

176) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

177) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

178) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

179) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

180) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

181) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

182) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

183) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

184) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

185) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

186) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

187) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

188) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

189) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

190) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

191) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

192) éster etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

193) éster isopropílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

194) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

195) éster metílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

196) éster isopropílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

197) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

198) éster etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

199) (R)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

200) (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-

sulfonamida;

201) (R)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

202) (S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

203) N-[3-(6,8-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

204) 4-(3-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

205) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

206) éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

207) ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da preferencia excepcionalmente particular a los compuestos del grupo

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

4) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

5) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

6) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-il)-fenil]-acetamida;

7) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

8) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

9) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

10) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

11) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

12) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

13) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

14) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

15) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

16) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

17) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

18) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

19) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

20) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

21) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

22) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

23) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

24) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

25) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

26) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

27) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

28) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

29) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

30) N-[5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida;

31) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

32) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

33) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

34) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

35) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

36) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

37) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

38) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

39) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

40) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

41) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

42) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

43) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

44) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

45) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

46) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

47) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

48) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

49) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

50) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

51) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

52) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

53) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

54) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

55) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

56) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

57) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

58) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

59) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

60) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea;

61) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

62) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

63) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

64) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

65) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

66) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

67) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

68) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

69) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

70) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

71) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

72) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

73) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

74) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

75) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

76) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido morfolina-4-carboxílico;

77) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

78) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

79) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

80) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

81) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

82) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

83) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

84) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

85) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

86) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

87) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

88) (R ó S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

89) (R ó S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

90) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

El invento abarca además el uso de los compuestos de la fórmula I para producir un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades que pueden ser influenciadas por inhibición del intercambio entre sodio y protones del subtipo III (NHE3), en el que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{aa}H_{2aa-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 ó O_x-$(CH_2)_y$-fenilo;

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1}, independientemente uno de otro,

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

qq 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

x cero ó 1;

y cero, 1, 2, 3 ó 4;

en que el anillo de fenilo en el grupo O_x-$(CH_2)_y$-fenilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 ó C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo, en que cero, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomo de oxígeno, o cero o 1 átomo de S pueden estar presentes como átomos de anillo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, $C_{\pi}H_{2\pi-1}$;

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

π 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y $C_{\pi}H_{2\pi-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13;

R13 H ó C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R13 y un grupo CH_2 de R11 ó R12 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos,

un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F, y en que uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13,

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, $-O_h-SO_j-R15$, con

h cero ó 1;

j cero, 1 ó 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR19;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7

miembros;

o

R19 y un grupo CH_2 de R17 ó R18 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en los grupos C_pH_{2p+1} y $C_{ss}H_{2ss-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F,

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o hasta 8,

en que uno o más átomos de H en C_qH_{2q+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR21;

R21 H ó C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_rH_{2r+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

Independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

Independientemente unos de otros, $-O_v-SO_w-R23$;

v cero ó 1,

w cero, 1 ó 2;

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

nn y pp

Independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y

$OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y,

en C_zH_{2z+1}, uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos de CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR27;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de **R25** ó **R26** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 se puede reemplazar por O ó NR33;

R32 y R33 independientemente uno de otro, H ó C_hH_{2h+1};

bb 2 ó 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30, forma un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R30 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomos de S y cero o 1 átomos de O,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el conjunto que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ y COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR44;

R44 H ó $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{gg}H_{2gg+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

con el átomo de N al que éstos están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da preferencia al uso de los compuestos de la fórmula I en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a y b

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo y oxazolilo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

ee 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$ y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15, o

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

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H, C_mH_{2m+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO y el segundo grupo CH_2 está reemplazado por NR19;

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

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

p 1, 2, 3 ó 4;

ss 3, 4, 5 ó 6, en que uno o más átomos de H en C_pH_{2p+1} y $C_{ss}H_{2ss+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1} y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

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

nn y pp

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4 ó 5,

mm 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar

reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33

independientemente uno de otro, H o C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

h 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están

conjuntamente unidos, forma un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 un sistema heteroaromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo y oxazolilo,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente unos de otros, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42;

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

se han de seleccionar independientemente uno de otro, entre hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da preferencia al uso de compuestos de la fórmula I en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1};

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1} independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y C_rH_{2r-1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14

ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

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

p 1, 2, 3 ó 4;

ss 3, 4, 5 ó 6, en que uno o más átomos de H en C_pH_{2p+1} y $C_{ss}H_{2ss-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R6 H, CH_3;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

R23 $C_{nn}H_{2nn+1}$ ó NR25R26;

nn 1, 2, 3, 4 ó 5,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar

reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 H, CH_3 o CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

R31 H, metilo, etilo, CF_3, CH_2CF_3, acetilo o propionilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forma un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo u oxazolilo, que están sin sustituir o sustituidos con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el conjunto que consta de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, NH_2, NH-acetilo;

o

R7, R8 y R9

Independientemente unos de otros, H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 ó OCOR42,

ee y ff

Independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da una preferencia muy particular al uso de los compuestos seleccionados entre el grupo que consta de:

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
4) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida;
5) 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

6) ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

7) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-benzamida;

8) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-propil-benzamida;

9) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-4-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

10) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

11) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-dietil-amina;

12) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-piperidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

13) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

14) 6,8-dicloro-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

15) 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

16) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

17) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea;

18) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiouréa;

19) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

20) N-[4-(6-metanosulfonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

21) N-[4-(2,6,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

22) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

23) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

24) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

25) N-{4-[8-cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

26) N-{4-[8-cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

27) ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico;

28) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-N-metil-benzamida;

29) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-2-hidroxi-benzamida;

30) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-hidroxi-benzamida;

31) N-[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoil]-

guanidina;

32) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

33) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

34) 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

35) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

36) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

37) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico;

38) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

39) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

40) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

41) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

42) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

43) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

44) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-peridina-4-carboxílico;

45) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

46) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

47) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

48) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

49) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

50) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

51) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

52) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

53) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

54) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

55) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

56) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

57) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

58) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

59) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

60) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

61) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

62) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

63) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

64) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

65) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

66) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

67) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

68) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

69) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

70) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

71) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

72) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

73) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-

sulfonamida;

74) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

75) N',N'-dimetilamino-N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

76) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

77) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

78) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

79) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

80) N-{5-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

81) N-{5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

82) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

83) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

84) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

85) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

86) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

87) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

88) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

89) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

90) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etano-sulfónico;

91) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etano-sulfónico;

92) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

93) 2-cloro-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

94) 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

95) 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

96) 4-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenol;

97) 8-metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

98) 2-(8-amino-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenol;

99) 2-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenol;

100) 5-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-metoxi-fenol;

101) 2-metil-8-nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

102) 4-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-1,2-diol;

103) 2,8-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

104) 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

105) 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

106) 4-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

107) 4-(3-cloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

108) 2,4-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

109) 2-butil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

110) N-(2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida;

111) 7-cloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

112) 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

113) 2,6-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

114) 6-cloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

115) 6-metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

116) 2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

117) 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

118) 6,8-dicloro-2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

119) 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

120) 2-metil-4-fenil-6,8-bis-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

121) 6,8-dicloro-2-isopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

122) 5,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

123) 6,8-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

124) 6,8-dicloro-2-metil-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

125) 5,6-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

126) 6,7-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

127) 8-bromo-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

128) 6,8-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

129) 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

130) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

131) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

132) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

133) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

134) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

135) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

136) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

137) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

138) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

139) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

140) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

141) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

142) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

143) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

144) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

145) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

146) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

185) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

186) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

187) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

188) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

189) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

190) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

191) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

192) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

193) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

194) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

195) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

196) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

197) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

198) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

199) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

200) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

201) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

202) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

203) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

204) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

205) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

206) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

207) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

208) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

209) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

210) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

211) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

212) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

213) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

214) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

215) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

216) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

217) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

218) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

219) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

220) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

221) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

222) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

223) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

224) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

225) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

226) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

227) éster etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

228) éster isopropílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

229) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

230) éster metílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

231) éster isopropílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

232) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

233) éster etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

234) (R)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

235) (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

236) (R)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

237) (S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

238) N-[3-(6,8-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

239) 4-(3-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

240) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

241) éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

242) ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da una preferencia excepcionalmente particular al uso de los compuestos seleccionados entre el grupo que consta de:

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

4) ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

5) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-benzamida;

6) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-propil-benzamida;

7) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

8) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-morfolin-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

9) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

10) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiouréa;

11) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-uréa;

12) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

13) ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico;

14) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-hidroxi-benzamida;

15) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

16) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

17) 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

18) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

19) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-acetil-piperidina-4-carboxamida;

20) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

21) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-etano-sulfonamida;

22) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

23) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

24) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

25) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

26) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-ciclopropano-carboxamida;

27) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

28) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

29) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-

acetil-piperidina-4-carboxílico;

30) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

31) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido metano-sulfónico;

32) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

33) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

34) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

35) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

36) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

37) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

38) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

39) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

40) N-{5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

41) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

42) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

43) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

44) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-bencano-sulfonil-urea;

45) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

46) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

47) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

48) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

49) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

50) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

51) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

52) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

53) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

54) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

55) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

56) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

57) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

58) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

59) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

60) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

61) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

62) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

63) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

64) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

65) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

66) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

67) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

68) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-

3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

69) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

70) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-3-il)-urea;

71) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

72) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

73) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

74) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

75) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

76) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

77) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

78) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

79) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

80) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

81) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

82) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

83) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

84) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

85) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

86) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

87) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

88) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

89) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

90) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

91) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

92) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

93) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

94) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

95) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

96) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

97) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

98) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

99) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

100) (R ó S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

101) (R ó S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

102) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

103) éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

104) ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Si los compuestos de la fórmula I contienen uno o más centros de asimetría, éstos pueden tener tanto la configuración S como la R. Los compuestos pueden estar en la forma de isómeros ópticos, de diastereoisómeros, de racematos o de sus mezclas.

Los radicales alquilo y los radicales alquilo parcial o completamente fluorados, que se han definido, pueden ser tanto de cadena lineal como ramificados. Los grupos C_nH_{2n-1} y sus grupos análogos hasta llegar a $C_{yy}H_{2yy-1}$ significan ya sea los correspondientes alquenilos, cicloalquilos, cicloalquil-alquilos o alquil-cicloalquilos.

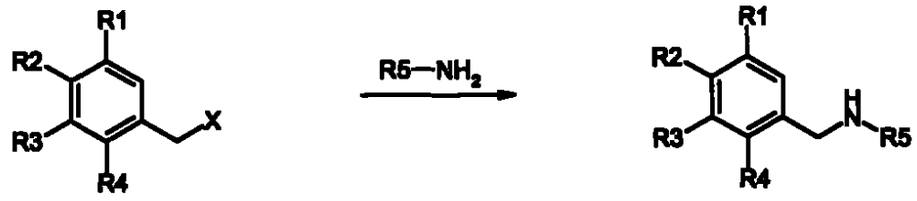
Como heteroarilos se consideran, en particular, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo; 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4-ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó -5-ilo, 1- ó 5-tetrazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo ó -5-ilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-ilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo. Están abarcados adicionalmente los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

Entre éstos, se prefieren los heterocicios con 5 ó 6 miembros. Los heterocicios particularmente preferidos son imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo y oxazolilo.

Los grupos CH_3 terminales en una cadena alquilo son considerados también como unidades CH_2 y a este respecto se les mira como agrupaciones CH_2.

Se describen también métodos para preparar los compuestos usados.

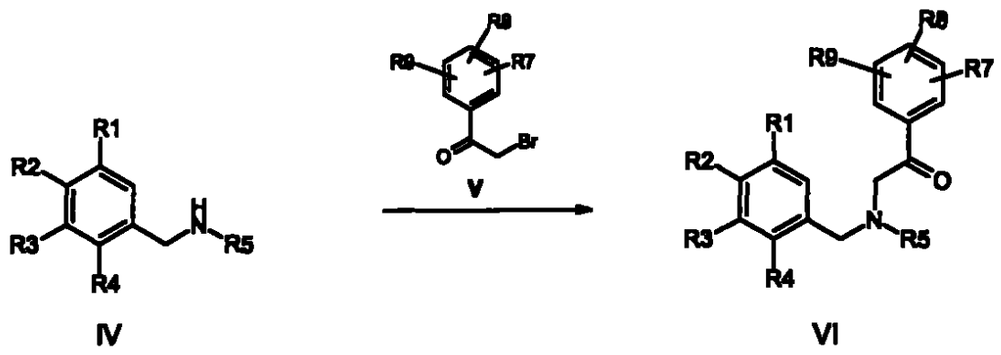
Así, las sustancias aquí descritas se pueden preparar comenzando por los precursores de bencil-amina IV. Éstos, a su vez, si es que no son obtenibles comercialmente, se pueden sintetizar por procedimientos clásicos a partir de los correspondientes cloruros o bromuros de bencilo III.



X = Cl, Br

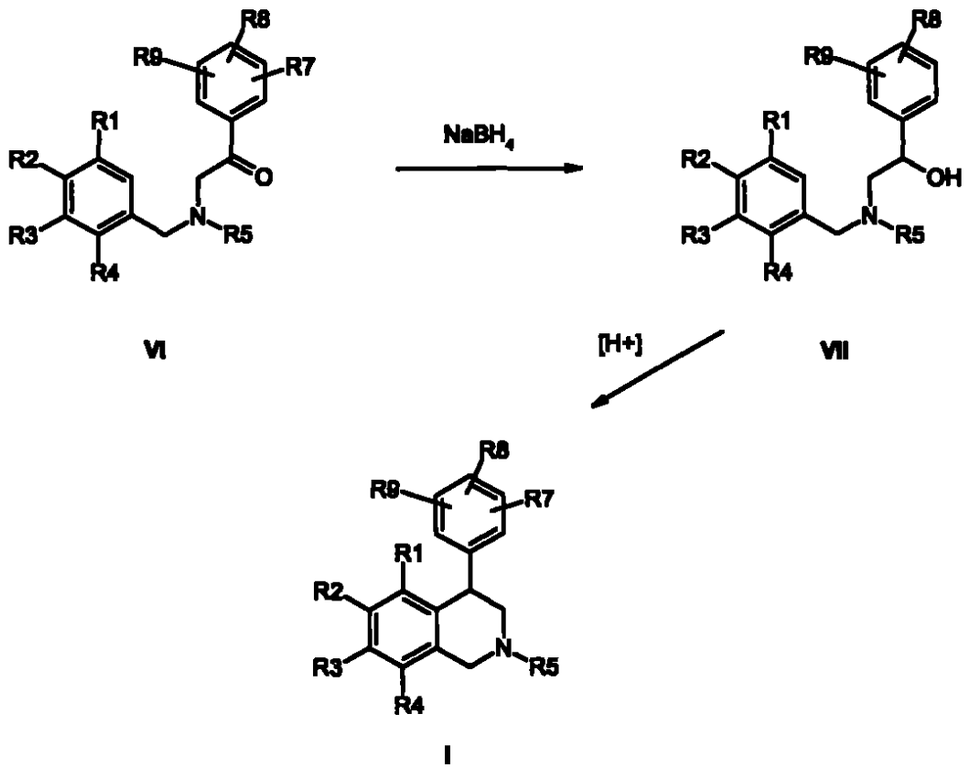
III IV

Las bencil-aminas IV, así obtenidas, se alquilan de una manera conocida por un especialista experto con los compuestos de alfa-bromo-acetofenona V correspondientemente sustituidos.



IV VI

Los compuestos de alfa-bromo-acetofenona V se pueden obtener a partir de los correspondientes precursores de acetofenona por bromación en procedimientos conocidos por la bibliografía. Las deseadas tetrahidro-isoquinolinas I se pueden obtener por procedimientos conocidos mediante reducción del grupo carbonilo en VI y subsiguiente ciclización catalizada por un ácido de los correspondientes alcoholes (VII) (compárese Tetrahedron Lett.: 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int.; 1995, 27, 513).

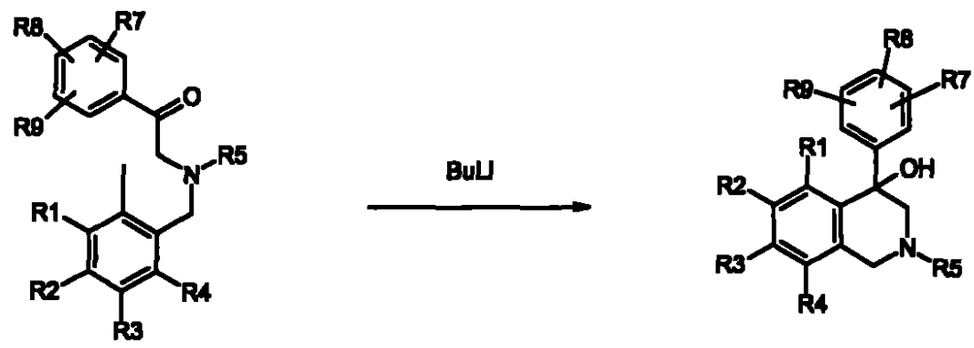


VI VII

I

Para R6 distinto de H, los deseados compuestos de la fórmula I se pueden preparar por ejemplo a partir de los yoduros VIII por intercambio entre un halógeno y un

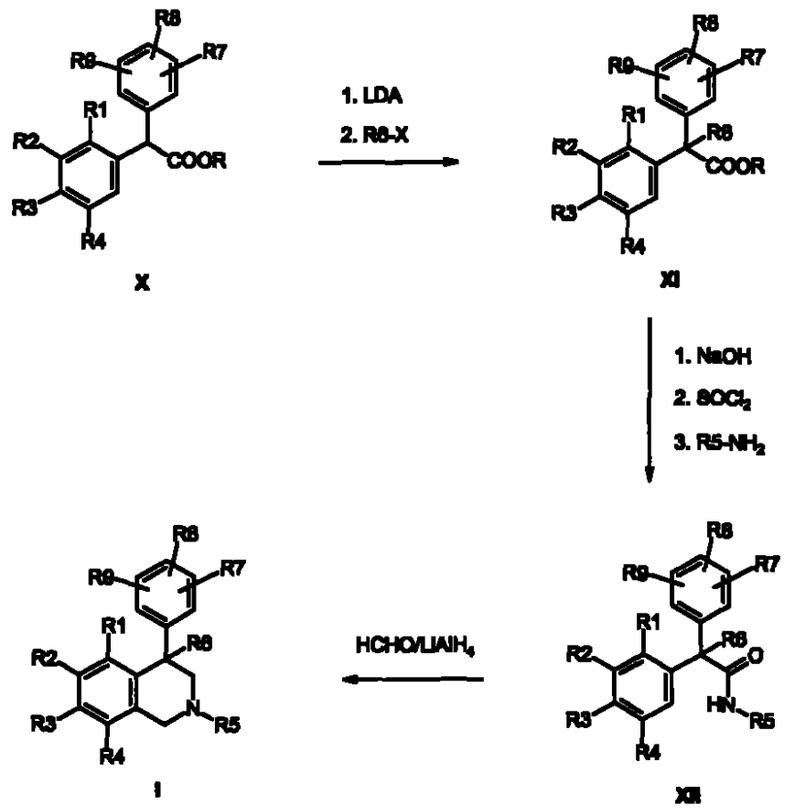
metal y por subsiguiente ataque nucleófilo de las especies intermedias de compuesto orgánico de litio en el grupo carbonilo (compárese Chem. Pharm. Bull.; 1995, 43, 1543).



VIII IX

Los alcoholes terciarios sintetizados en este caso se pueden convertir por métodos conocidos en otros derivados.

Para la preparación de los compuestos análogos ramificados con alquilo (I) se alquilan los correspondientes ésteres de ácido difenil-acético X en la posición alfa por métodos conocidos. El deseado producto XI se puede convertir por procedimientos clásicos en las correspondientes amidas XII, que se convierten en las deseadas tetrahidro-isoquinolinas I en una reacción análoga a la de Pictet-Spengler (compárese Tetrahedron; 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull.; 1985, 33, 340).



Los compuestos del tipo I se describen en las memorias descriptivas publicadas de los documentos WO 01 32 624 y WO 01 32 625 como agentes inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, dopamina y serotonina. Sin embargo, en estas solicitudes de patente se protegen exclusivamente compuestos en los que R1 y R2 pueden ser exclusivamente H. Se ha puesto de manifiesto, sin embargo, con los compuestos de acuerdo con el invento, que por lo menos para R2 es necesario que R2 no sea igual a H. Además, no fue posible detectar, por medio de un compuesto ilustrativo de los compuestos de acuerdo con el invento, propiedades inhibidoras de ningún tipo sobre los receptores descritos, por lo que los compuestos descritos difieren claramente tanto en su estructura como en sus propiedades farmacológicas con respecto de los compuestos descritos en las solicitudes de patente mencionadas.

Además, los compuestos del tipo I se describen en la memoria descriptiva de la patente europea EP 11 13 007 como agentes agonistas y antagonistas de estrógenos. Resultó posible mostrar que los compuestos de acuerdo con el invento no muestran ninguna actividad sobre dichos receptores, por lo que las diferencias estructurales de los compuestos de acuerdo con el invento dan como resultado propiedades farmacológicas claramente diferentes también a este respecto.

Fue posible mostrar que los compuestos de la fórmula I son excelentes agentes inhibidores del intercambiador entre sodio e hidrógeno (NHE) - especialmente del intercambiador entre sodio e hidrógeno del subtipo 3 (NHE3).

Sobre la base de estas propiedades, los compuestos son apropiados para el tratamiento de enfermedades causadas por una deficiencia de oxígeno. Los compuestos, como un resultado de sus propiedades farmacológicas, son sobresalientemente apropiados como medicamentos anti-arrítmicos con una componente protectora del corazón para la profilaxis de infartos y para el tratamiento de infartos, así como para el tratamiento de la angina de pecho, inhibiendo o reduciendo también de una manera preventiva los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de una lesión inducida por una isquemia, en particular en la inducción de arritmias cardíacas inducidas por una isquemia. A causa de sus efectos protectores frente a situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de la fórmula I, que se usan de acuerdo con el invento, como resultado de la inhibición del mecanismo de intercambio celular entre Na^+ y H^+, se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas inducidas por isquemias o trastornos inducidos principal o secundariamente de este modo. Esto se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas, p.ej. en trasplantes de órganos, en cuyos casos los compuestos se pueden usar tanto para proteger a los órganos en el donante antes y durante la extracción, para proteger órganos extraídos por ejemplo durante su tratamiento con, o su almacenamiento en, fluidos de baños fisiológicos, así como durante la transferencia al organismo del individuo receptor. Los compuestos son, asimismo, valiosos medicamentos con una acción protectora durante la realización de intervenciones quirúrgicas angioplásicas, por ejemplo en el corazón así como en vasos periféricos. De acuerdo con su acción protectora contra una lesión inducida por una isquemia, los compuestos son también apropiados como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central (SNC), siendo apropiados por ejemplo para el tratamiento de la apoplejía o de un edema cerebral. Además, los compuestos de la fórmula I, que se usan de acuerdo con el invento, son similarmente apropiados para el tratamiento de tipos del choque, tal como, por ejemplo, de los choques alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Además, los compuestos inducen una mejoría en la propulsión respiratoria y por lo tanto se usan para tratar condiciones respiratorias asociadas con las siguientes condiciones y enfermedades clínicas: perturbación de la propulsión respiratoria central (p.ej. apnea durante el sueño central, muerte repentina de niños, hipoxia posterior a una

operación quirúrgica); trastornos de la respiración relacionados con los músculos, trastornos de la respiración después de una ventilación a largo plazo, trastornos de la respiración asociados con la adaptación a la altitud, apnea durante el sueño de los tipos obstructivo y mixto, trastornos pulmonares agudos y crónicos, con hipoxia e hipercapnia. Adicionalmente los compuestos aumentan el tono de los músculos de las vías respiratorias superiores, de manera tal que se suprime el ronquido.

Una combinación de un agente inhibidor del NHE con un agente inhibidor de la anhidrasa carbónica (p.ej. acetazolamida), induciendo esta última una acidosis metabólica y por lo tanto aumentando por sí misma la actividad respiratoria, demuestra ser ventajosa debido a un efecto intensificado y un uso reducido del ingrediente activo.

Se ha puesto de manifiesto que los compuestos usados de acuerdo con el invento poseen un suave efecto laxante y correspondientemente se pueden usar como laxantes o si hay un riesgo de estreñimiento, en cuyo caso es particularmente ventajosa la prevención de la lesión isquémica asociada con el estreñimiento en la región intestinal.

Adicionalmente, es posible prevenir la formación de cálculos biliares.

Los compuestos de la fórmula I, usados de acuerdo con el invento, se distinguen además por un intenso efecto inhibidor sobre la proliferación de células, por ejemplo la proliferación de células de fibroblastos y la proliferación de células de músculos lisos. Los compuestos de la fórmula I son apropiados, por lo tanto, como valiosos agentes terapéuticos para enfermedades en las que una proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y por lo tanto se pueden usar como agentes anti-ateroescleróticos, agentes para evitar complicaciones tardías de la diabetes, cánceres, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o fibrosis renal, hipertrofias e hiperplasias de órganos, en particular para una hiperplasia de la próstata o una hipertrofia de la próstata.

Los compuestos usados de acuerdo con el invento son eficaces agentes inhibidores del antiporter celular entre sodio y protones (intercambiador entre Na y H) que es elevado en numerosas enfermedades (hipertensión esencial, ateroesclerosis, diabetes, etc.), también en las células que son fácilmente susceptibles de mediciones, tal como, por ejemplo, en eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Los compuestos usados de acuerdo con el invento son por lo tanto apropiados como excelentes y simples herramientas científicas, por ejemplo en su uso como agentes de diagnóstico para determinar y distinguir diferentes tipos de hipertensiones, pero también de ateroesclerosis, de diabetes, enfermedades de la proliferación, etc. Los compuestos de la fórmula I son, además, apropiados para una terapia preventiva con el fin de prevenir el desarrollo de una alta

presión sanguínea, por ejemplo de una hipertensión esencial.

Adicionalmente, se ha encontrado que los inhibidores del NHE muestran un beneficioso efecto sobre lipoproteínas del suero. Se reconoce y acepta generalmente que unos niveles de grasa en sangre que son demasiado altos, las denominadas hiperlipoproteinemias, representan un considerable factor de riesgo para el desarrollo de lesiones vasculares arterioescleróticas, especialmente de una enfermedad cardíaca coronaria. La reducción de elevados niveles de lipoproteínas en suero tiene por lo tanto una excepcional importancia para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroescleróticas. Los compuestos usados de acuerdo con el invento se pueden usar por lo tanto para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroescleróticas, por eliminación de un factor de riesgo causal. Con esta protección de los vasos contra el síndrome de disfunción endotelial, los compuestos de la fórmula I son valiosos medicamentos para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios, de aterogénesis y de ateroesclerosis, de hipertrofia del ventrículo izquierdo, o de una cardiomiopatía dilatada, y de trastornos trombóticos.

Los compuestos mencionados se usan por lo tanto de manera ventajosa para producir un medicamento destinado a la prevención y al tratamiento de apneas durante el sueño y de trastornos respiratorios relacionados con los músculos; para producir un medicamento destinado a la prevención y al tratamiento de los ronquidos; para producir un medicamento destinado a disminuir la presión sanguínea; para producir un medicamento destinado a la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por una isquemia y por reperfusión de órganos centrales y periféricos, tales como un fallo renal agudo, apoplejía, estados endógenos del choque, enfermedades intestinales, etc.; para producir un medicamento destinado al tratamiento de lesiones tardías causadas por diabetes y trastornos renales crónicos, en particular de todas las inflamaciones de los riñones (nefritis) que están asociadas con una excreción aumentada de proteínas y albúminas; para producir un medicamento destinado al tratamiento de una infección causada por ectoparásitos en la medicina humana y veterinaria; para producir un medicamento destinado al tratamiento de dichos trastornos en combinaciones con sustancias hipotensores, preferiblemente con agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), con agentes diuréticos y saluréticos tales como furosemida, hidroclorotiazida, agentes antagonistas de pseudoaldosterona y agentes antagonistas de aldosterona; con agentes moduladores de receptores de adenosina, en particular con agentes activadores de receptores de adenosina (agentes agonistas A2); y con agentes antagonistas de receptores de angiotensina.

Se reivindican la administración de agentes inhibidores del intercambio entre sodio y un protón, de la fórmula I, como nuevos medicamentos para disminuir elevados niveles de lípidos en sangre, así como la combinación de agentes inhibidores del intercambio entre sodio y protones con medicamentos hipotensores y/o con medicamentos que tienen actividad hipolipidémica.

Los medicamentos que comprenden un compuesto I se pueden administrar en este caso por la vías oral, parenteral, intravenosa, rectal, transdérmica o por inhalación, dependiendo la administración preferida de las características particulares del trastorno. Los compuestos I se pueden usar además a solas o junto con excipientes farmacéuticos, tanto en la medicina veterinaria como en la medicina humana.

Los excipientes apropiados para la deseada formulación farmacéutica resultan familiares para un especialista experto sobre la base de sus conocimientos expertos. Además de disolventes, agentes gelificantes, bases para supositorios, excipientes para tabletas y otros vehículos de ingredientes activos, es posible usar, por ejemplo, agentes antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, saboreantes, conservantes, solubilizantes o colorantes.

Para una forma destinada a la administración por vía oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos apropiados para esta finalidad, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos convencionales en apropiadas formas de dosificación tales como tabletas, grageas, cápsulas enchufables, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes que se pueden usar, son goma arábiga, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. En este caso, es posible que la preparación tenga lugar para formar gránulos tanto secos como húmedos. Como vehículos o disolventes oleosos se consideran aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

Para la administración por vía subcutánea o intravenosa, los compuestos activos usados se convierten, si se desea junto con las sustancias acostumbradas para esta finalidad, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, en una solución, suspensión o emulsión. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo: agua, una solución salina fisiológica o alcoholes, p.ej. etanol, propanol, glicerol, así como soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o bien una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

Son apropiadas como formulación farmacéutica para su administración en la forma de aerosoles o proyecciones, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del

ingrediente activo de la fórmula I en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como, en particular, etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes.

La formulación, si se requiere, puede contener también otros excipientes farmacéuticos tales como agentes tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, y un gas propulsor. Dicha formulación o preparación contiene normalmente el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3, % en peso.

La dosificación del ingrediente activo de la fórmula I que se ha de administrar, y la frecuencia de la administración, dependen de la potencia y la duración de la acción de los compuestos usados; adicionalmente, también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se ha de tratar así como del sexo, la edad, el peso y la capacidad de respuesta individual del mamífero que se ha de tratar.

En promedio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I para un paciente que pesa alrededor de 75 kg es por lo menos de 0,001 mg/kg, preferiblemente de 0,01 mg/kg hasta un máximo de 10 mg/kg, preferiblemente de 1 mg/kg, de peso corporal. Para episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo inmediatamente después de haberse sufrido un infarto de miocardio, pueden ser necesarias también dosificaciones mayores y, en particular, más frecuentes, p.ej. hasta 4 dosis individuales por día. Pueden ser necesarios hasta 200 mg por día, en particular en el caso de una administración por vía i.v., por ejemplo para un paciente con infarto en la unidad de cuidados intensivos.

Descripciones de experimentos y ejemplos:

Lista de abreviaturas usadas:

R_t	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoro-acético
HPLC	cromatografía de líquido de alto rendimiento
eq	equivalente(s)
LCMS	espectroscopia de masas con cromatografía de líquido
MS	espectroscopia de masas
CI	ionización química
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TOTU	tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)-cianometilenamino]-

	N,N,N',N'-tetrametil-uronio
DMSO	dimetil-sulfóxido
abs.	absoluto/a
descomp.	descomposición
DMF	dimetil-formamida

Generalidades:

Los tiempos de retención (R_t) indicados seguidamente se refieren a mediciones por LCMS con los siguientes parámetros:

Método A:

fase estacionaria: Merck Purospher 3µ 2 x 55 mm

fase móvil: 95 % de H_2O (0,05 % de TFA) → 95 % de acetonitrilo; 4 min; 95 % de acetonitrilo; 1,5 min → 5 % de acetonitrilo; 1 min; 0,5 ml/min, 30°C.

Método B:

fase estacionaria: Merck Purospher 3µ 2 x 55 mm

fase móvil: 0 min 90 % de H_2O (0,05 % de TFA) 2,5 min-95 % de acetonitrilo: 95 % de acetonitrilo hasta 3,3 min; 10 % de acetonitrilo 3,4 min; 1 ml/min.

Método B1:

fase estacionaria: YMC, J'sphere ODS H 80 4µ 2 x 20 mm

fase móvil: 0 min 90 % de H_2O (0,05 % de TFA) 1,9 min-95 % de acetonitrilo; 95 % de acetonitrilo hasta 2,4 min; 10 % de acetonitrilo 2,45 min; 1 ml/min.

Método C:

fase estacionaria: Merck LIChroCart 55-2 Purospher STAR RP 18e

disolvente: disolvente A: mezcla de acetonitrilo y agua 90:10 + 0,5% de HCOOH

disolvente B: mezcla de acetonitrilo y agua 10:90 + 0,5% de HCOOH

caudal: 0,75 ml/min

tiempo [min]	disolvente 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

tiempo de detención: 6,20 min

temperatura: 40ºC

Método D:

fase estacionaria: Merck RP 18 Purospher Star, 55 x 2 mm, tamaño de granos 3 µ

disolvente: disolvente A: acetonitrilo + 0,08 % de HCOOH

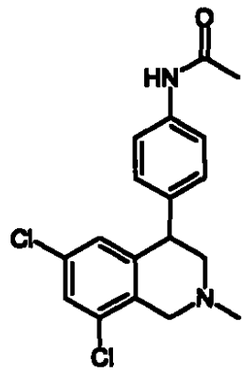
disolvente B: agua + 0,1 % de HCOOH

caudal: 0,45 ml/min

tiempo [min]	disolvente B [%]
0	95
5	5
7	5
8	95
9	5

temperatura: temperatura ambiente

Ejemplo 1: N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida



Compuesto intermedio 1: La 2,4-dicloro-bencil-(metil)-amina se prepara por métodos conocidos a partir de la bibliografía (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Compuesto intermedio 2: La N-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-acetamida se sintetiza de una manera conocida por un especialista experto mediante bromación de

N-(4-acetil-fenil)-acetamida.

El compuesto de partida (0,256 mol) se introduce en 300 ml de ácido acético y, a 60°C, se añade gota a gota una solución de 39,9 g de bromo (1,0 eq) en 60 ml de ácido acético. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se añade a 1 l de una mezcla de hielo y agua. El material precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca, aislándose 60 g del compuesto del título (punto de fusión: 192°C).

Compuesto intermedio 3: N-{4-[2-(2,4-dicloro-benciiamino)-acetil]-fenil}-acetamida;

37,1 g (0,195 mol) del compuesto intermedio 1 se introducen en 400 ml de dioxano, y se añade una solución de 60 g (0,234 mol) del compuesto intermedio 2 en 600 ml de dioxano. Se añaden 134 ml de trietil-amina, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 h. Después de haber reposado durante una noche, el material precipitado se separa por filtración y el material filtrado se concentra en vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con $NaHCO_3$ y con H_2O, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El residuo oleoso que resulta de este modo se tritura con una mezcla de acetato de etilo y un éter dando como resultado 36 g del compuesto intermedio 3 en la forma de un material sólido cristalino (punto de fusión: 115-117°C).

Compuesto intermedio 4:

N-{4-[2-(2,4-dicloro-bencil-amino)-1-hidroxi-etil]-fenil}-acetamida;

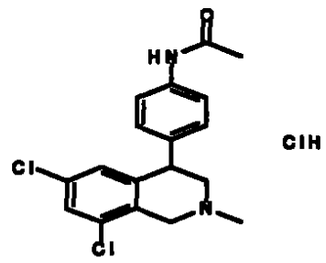
36 g (0,099 mol) del compuesto intermedio 3 se disuelven en 500 ml de metanol y, a 0°C, se añaden 7,8 g (2 eq) de borohidruro de sodio. Luego la mezcla se agita a 0°C durante 30 min y a la temperatura ambiente durante una hora más. Para el tratamiento, la tanda de reacción se concentra y el residuo se reparte entre HCl 1 N y acetato de etilo. La fase acuosa se separa, se ajusta a un pH de 9 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y se concentran. El producto bruto, así obtenido, se puede hacer reaccionar adicionalmente sin ninguna purificación adicional.

N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

20 g (0,054 mol) del compuesto intermedio 4 se disuelven en 250 ml de diclorometano y, a 0°C, se añaden gota a gota 250 ml de H_2SO_4 concentrado. La mezcla se agita a 0°C durante 2 h y a la temperatura ambiente durante 1 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se añade a una mezcla de hielo y agua, y el material precipitado se separa por filtración con succión. El material precipitado se recoge en 300 ml de NaOH 1 N y se

extrae tres veces con acetato de etilo. La desecación de las fases orgánicas y su concentración proporcionan un producto bruto que es triturado con diisopropil-éter, después de lo cual se aíslan 11,7 g del compuesto del ejemplo como un material sólido cristalino (con un punto de fusión: de 205-206°C).

1a: Hidrocloruro de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



Una muestra analítica (100 mg) del compuesto del título procedente del Ejemplo 1 se suspende en 10 ml de HCl 2 N, y se mezcla con THF hasta que se produzca una solución transparente. Ésta se concentra en vacío y el residuo se tritura con éter y se separa por filtración con succión, después de lo cual se obtiene el compuesto del título como un material sólido cristalino (R_t = 3,807 min (método A); punto de fusión: 125°C con descomposición).

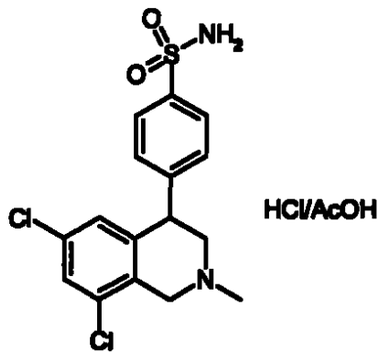
Ejemplo 2:

2a: (+)-hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

2b: (+)-hidrocloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

2c: (-)-acetato de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

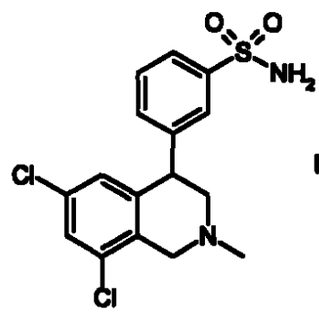
2d: (-)-acetato de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;



HCl/AcOH

(+ y -)

2a/2c



HCl/AcOH

(+ y -)

(2b/2d)

Compuesto intermedio 1: La 2,4-dicloro-bencil-(metil)-amina se prepara por métodos conocidos a partir de la bibliografía (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Compuesto intermedio 2: 2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-1-fenil-etanona;
El compuesto intermedio 1 se hace reaccionar con 2-bromo-1-fenil-etanona de la manera descrita en el Ejemplo 1, compuesto intermedio 3. El tratamiento de una manera análoga y la purificación sobre gel de sílice proporcionan con un buen rendimiento el deseado producto de alquilación, en forma de un aceite de color amarillento
(R_t = 4,188 min (método A); MS(Cl^+) = 308,2/310,2).

Compuesto intermedio 3: 2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-1-fenil-etanol;
El compuesto intermedio 2 se reduce con borohidruro de sodio de la manera descrita en el Ejemplo 1, compuesto intermedio 4. Una vez que la vigilancia de la reacción indica una completa conversión, la mezcla se concentra y el residuo se recoge en acetato de etilo. Éste se lava dos veces con H_2O, se seca con $MgSO_4$ y se libera con respecto del disolvente. El producto bruto, que se obtiene con un rendimiento cuantitativo, se puede hacer reaccionar ulteriormente sin purificación adicional
(R_t = 4,149 min) (método A); MS(Cl^+) = 310,2/312,2).

Compuesto intermedio 4: 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
20 g (64,5 mmol) del compuesto intermedio 3 se disuelven en 55 ml de diclorometano y se enfrían a 0°C. Esta solución se añade gota a gota a 55 ml de H_2SO_4 previamente enfriado, y luego se agita a la temperatura ambiente durante dos horas. Para el tratamiento, la mezcla se vierte sobre hielo y se hace fuertemente alcalina con NaOH 6 N. Se llevan a

cabo tres extracciones con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y se concentran. El producto bruto oleoso se purifica sobre gel de sílice, dando como resultado el compuesto intermedio 4 en un rendimiento de 53 %
(R_t = 4,444 min (método A); MS(Cl^+) = 292,2/294,2).

4a: (-)-trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
4b: (+)-trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
El compuesto intermedio 4 se separa para dar los dos enantiómeros por HPLC en una fase quiral.
columna quiral: Chiralpak OD 250 x 4,6 cm;
disolvente: mezcla de n-heptano e isopropanol 7:3 + 0,1 % de TFA;
caudal: 1 ml/min
R_t(enantiómero(-)/4a) = 9,340 min;
R_t(enantiómero(+)/4b) = 20,327 min;

2a: (+)-hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isononil-4-il)-benceno-sulfonamida;
2b: (+)-hidrocloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isononil-4-il)-benceno-sulfonamida;
Una suspensión de 500 mg (1,7 mmol) del compuesto intermedio 4a en 10 ml de diclorometano se introduce a 0°C en 1,2 ml de ácido clorosulfónico. La mezcla se agita a 0°C durante una hora y a la temperatura ambiente durante una hora más. Se añaden 5 ml adicionales de ácido clorosulfónico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Para el tratamiento, se vierte sobre hielo y se ajusta a un pH de 8 con $NaHCO_3$. Se llevan a cabo tres extracciones con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y se liberan del disolvente. El producto bruto, así obtenido, se calienta en 20 ml de una solución concentrada de NH_3 a 90°C durante tres horas. Después de que se ha completado la conversión, la solución de reacción se concentra y el residuo se reparte entre H_2O y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y el disolvente se elimina en vacío. La subsiguiente cromatografía sobre gel de sílice proporciona 335 mg de una mezcla de los compuestos de los Ejemplos 2a y 2b en la forma de un material sólido amorfo de color amarillo. Una purificación adicional por una HPLC preparativa proporciona 212 mg del compuesto del título sustituido en posición para 2a, más 58 mg del isómero en posición meta 2b.

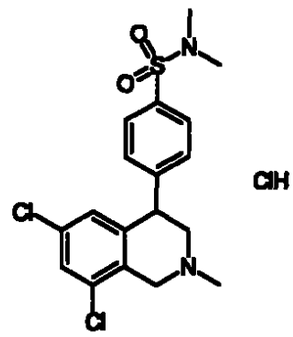
Condiciones para la HPLC preparativa:
columna quiral: Chiralpak AS 250 x 4,6 mm;
disolventes: mezcla de n-heptano, etanol, metanol y acetonitrilo 20:1,5:0,5:0,5
caudal: 1 ml/min
R_t(fracción principal) = 14,145 min (-2a);
R_t(fracción subsidiaria) = 11,623 min (-2b).

Ambas fracciones se disolvieron en una mezcla de metanol y HCl 2 N y se liofilizaron, y resultó posible obtener los compuestos del título 2a y 2b en la forma de materiales sólidos cristalinos.
(R_t(2a) = 3,630 min (método A); MS(2a),(ES^+) = 371,3/373,3 (M^++H)/412,3/414,3 (M^++CH_3CN); R_t(2b) = 3,668 min (método A); MS(2b),(ES^+) = 371,3/373,3 (M^++H)/ 412,3/414,3 (M^++CH_3CN).

2c: (-)-acetato de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isononil-4-il)-benceno-sulfonamida;
2d: (-)-acetato de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isononil-4-il)-benceno-sulfonamida;
La síntesis del compuesto del título se efectúa por el método descrito en los Ejemplos 2a/2b usando el compuesto intermedio 4b como compuesto de partida. La purificación y la separación a partir del isómero meta, que se ha de esperar, tienen lugar en las siguientes condiciones:
columna quiral: Chiralpak AS 250 x 4,6/12 mm;
disolvente: acetonitrilo
caudal: 1 ml/min
R_t(fracción principal) = 4,394 min (-2c);
R_t(fracción subsidiaria) = 4,130 min (-2d).
Los productos purificados se recogen cada uno en una solución al 10 % de ácido acético y se liofilizan, dando como resultado los deseados acetatos en forma de materiales de color ligeramente amarilleno (R_t(2c) = 3,656 min (método A); MS(ES^+) = 371,1/373,1 (M^++H)/412,1/414,1 (M^++CH_3CN)); R_t(2d) = 1,562 min (método B); MS(ES^+) = 371,1/373,1 (M^++H)/412,1/414,1 (M^++CH_3CN)).

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida;

80



Se dispuso ácido clorosulfónico (6,6 ml) se introdujo en porciones la 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (compuesto intermedio 4, Ejemplo 2). A continuación, se agitó a 40°C durante una hora. Luego la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se combinó con una mezcla de hielo y agua. El material precipitado que se separó durante esta operación se aisló por filtración con succión y se recogió en acetato de etilo que, después de haber lavado con solución de sal común saturada, se secó sobre sulfato de magnesio. La subsiguiente concentración proporcionó cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonilo como un producto bruto sólido, del que una porción (150 mg) se introdujo directamente en porciones en una solución en dimetil-amina (5 ml, aproximadamente al 40 % en agua) enfriada a 10°C. La suspensión resultante se agitó subsiguientemente a esta temperatura durante 1,5 h. Luego se combinó con una mezcla de hielo y agua y, después de haber extraído tres veces con acetato de etilo, las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución de sal común saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo se recogió con agua y, después de haber añadido HCl 2 N, se liofilizó. El producto bruto, así obtenido, se purificó luego mediante HPLC preparativa.

Condiciones:

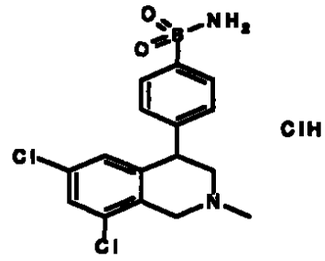
fase estacionaria: Merck Purospher RP 18 (10 µM) 250 x 25 mm

fase móvil: 90 % de H_2O (0,05% de TFA)– 90% de acetonitrilo; 40 min; caudal: 25 ml/min.

Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el acetonitrilo se separó por arrastre en un evaporador rotatorio, y la fase acuosa se lavó con una solución saturada de carbonato de potasio y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución de sal común saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se recogió en agua , se mezcló con HCl 2 N y se liofilizó. Se obtuvieron 80 mg de un material sólido de color pálido. Este constaba de ~80% del compuesto deseado, además de ~20% de un regioisómero (R_t = 4,000 min (método A); MS(Cl^+) = 399,1).

Ejemplo 4:

4a: Hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;



Compuesto intermedio 1: Cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonilo

A 0°C, se introduce 1 mmol de 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (compuesto intermedio 4, Ejemplo 2) en 1 ml de ácido clorosulfónico y se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se ajusta a un pH de 7 a 8 con NaOH 1 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secan con Na_2SO_4 y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido por esta vía se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

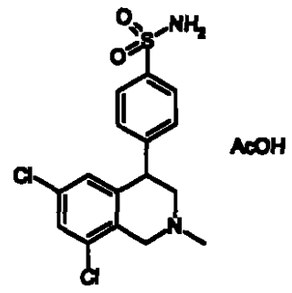
Compuesto intermedio 2: 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida

319 mg del compuesto intermedio 1 se suspenden en 6 ml de amoníaco concentrado al 25 % y se calientan a 90°C. Después de 3 h, se diluye con H_2O y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se seca con Na_2SO_4, obteniéndose 165 mg del compuesto del título.

Hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

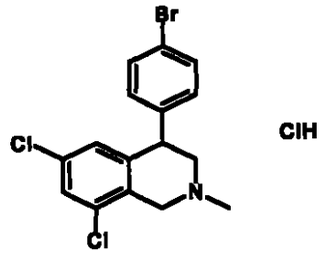
145 mg del compuesto intermedio 2 se suspenden en 15 ml de dietil-éter, y se mezcla con 1 ml de HCl etéreo. Después de haber agitado a la temperatura ambiente durante 30 minutos, el material precipitado se separa por filtración con succión y se seca, obteniéndose 136 mg del hidrocloruro en la forma de un material sólido de color amarillento.

4b: Acetato de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;



255 mg del compuesto intermedio 2, Ejemplo 8, se mezclan con 5 ml de ácido acético glacial y se añaden 50 ml de H_2O. Después de la filtración de los constituyentes escasamente solubles se liofiliza, obteniéndose 250 mg del compuesto del título.

Ejemplo 5: Hidrocloruro de 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



Compuesto intermedio 1: 1-(4-bromo-fenil)-2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-etanona: Se hacen reaccionar la (2,4-dicloro-bencil)-metil-amina (véase el Ejemplo 1, compuesto intermedio 1) y la 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona por analogía al método descrito en el Ejemplo 1, compuesto intermedio 3. Después de un tratamiento análogo y de una cromatografía sobre gel de sílice, el producto de alquilación se puede aislar con un rendimiento de 69 %.

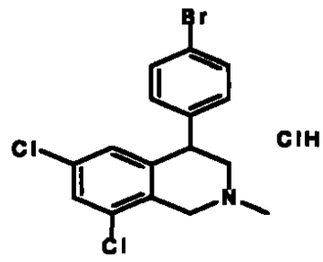
Compuesto intermedio 2: 1-(4-bromo-fenil)-2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-etanol; El compuesto intermedio se reduce para formar el correspondiente alcohol con 2 equivalentes de $NaBH_4$, de una manera análoga a la descrita para el compuesto intermedio 4, Ejemplo 1, y el alcohol se puede aislar con un rendimiento de 86 %.

Compuesto intermedio 3: 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-

isoquinolina;

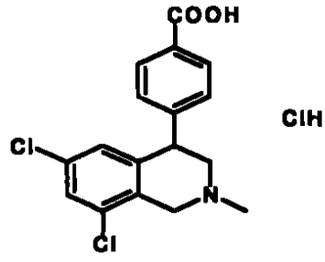
5,45 g (14,0 mmol) de 1-(4-bromo-fenil)-2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-etanol se introducen en 15 ml de diclorometano y, a 0°C, se mezclan con 15 ml de H_2SO_4 concentrado. Después de haber agitado a la temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se hace alcalina con NaOH 6 N. Se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Para una purificación adicional, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose 2,6 g del compuesto del título como un aceite de color amarilleento.

Hidrocloruro de 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



300 mg de 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se agitan en HCl 2 N a la temperatura ambiente. El material precipitado resultante se separa por filtración con succión y se seca.

Ejemplo 6: Ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

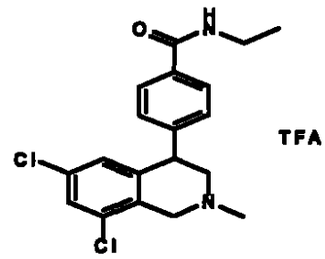


Ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

5,57 g (15 mmol) de la 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo 5, compuesto intermedio 3) se disuelven en 150 ml de una mezcla de DMF absoluta y benceno (1:1). Después de que la solución hubo sido desgasificada, se añaden bajo argón 1,18 g (4,5 mmol) de trifenil-fosfina y 1,17 g (9 mmol) de $Ca(HCO_2)_2$. Después de un barrido renovado con argón se añaden 867 mg (0,75 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$ y se hace pasar monóxido de carbono dentro de la solución. Se agita a 120°C. Después de seis horas a 120°C y de reposar durante una noche bajo argón, se añaden 867 mg (0,75 mmol) adicionales de $Pd(PPh_3)_4$ y se continúa durante ocho horas la agitación a 120°C y

el paso de monóxido de carbono dentro de la solución. Después de haber reposado de nuevo durante una noche, se añadieron 135 mg de $PdCl_2$ y se dejó que la reacción tuviera lugar en las mismas condiciones. Para el tratamiento, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. Se extrae tres veces con NaOH 2 N. Las fases acuosas combinadas se ajustan a un pH de 6 con HCl 6 N y se extraen tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con $MgSO_4$ y se liberan del disolvente. El residuo se purifica sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano y metanol, dando como resultado 420 mg del compuesto del título (R_t = 4,025 min (método A); MS(Cl^+) = 336,1/338,1).

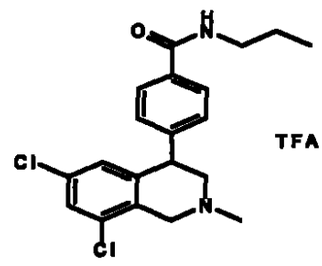
Ejemplo 7: Trifluoroacetato de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-etil-benzamida;



146 mg (0,43 mmol) de ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico (véase el Ejemplo 6) se disuelven en 5 ml de DMF, y se mezcla con 1,0 equivalente de trietil-amina. A 0°C, se añade una solución de 141 mg (0,43 mmol) de TOTU en 3 ml de DMF. Se agita a 0°C durante 30 min, así como a la temperatura ambiente durante 30 min. Esta solución se añade luego a 0°C a una solución de 0,28 ml de una solución 2 M de etil-amina y 0,06 ml (0,043 mmol) de trietil-amina en 5 ml de DMF, y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante tres horas. Para el tratamiento, el disolvente se separa por destilación en vacío, y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava dos veces con KOH 1 N, así como una vez con H_2O. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (con una mezcla de diclorometano y metanol 95:5) se usa para la purificación adicional. La purificación adicional por una HPLC preparativa (con una mezcla de acetonitrilo, H_2O y ácido trifluoroacético) proporciona la deseada amida de ácido carboxílico en forma del trifluoroacetato (R_t = 4,159 min (método A); MS(Cl^+) = 363,3/365,3).

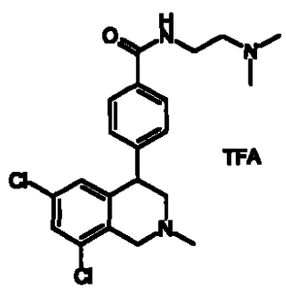
Ejemplo 8: Trifluoroacetato de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-

propil-benzamida;



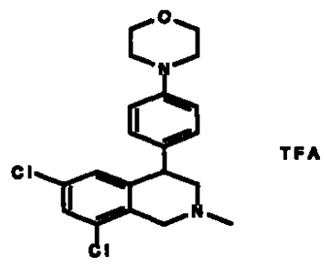
El compuesto del título se puede preparar por el método descrito en el Ejemplo 7, comenzando con n-propil-amina y ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico (véase el Ejemplo 6).
(R_t = 1,881 min (método B); MS(Cl^+) = 377,3/379,3).

Ejemplo 9: Trifluoroacetato de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzamida;



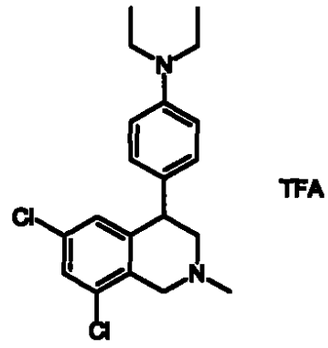
se preparó por analogía al Ejemplo 7 comenzando por el Ejemplo 6 y N1,N1-dimetil-etano-1,2-diamina por una reacción de acoplamiento mediada por TOTU (R_t = 1,449 min (método B); MS(Cl^+) = 406,3/408,3).

Ejemplo 10: Trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



456 mg (1,4 mmol) de Cs_2CO_3, 6,75 mg (0,03 mmol) de acetato de paladio y 28 mg (0,045 mmol) de 2,2-bis-(difenil-fosfino)-1,1-binaftilo se introducen en 5 ml de tolueno absoluto. Bajo argón, se añaden una solución de 0,104 ml (1,2 mmol) de morfolina en 2,5 ml de DMF absoluto y una solución de 371 mg (1,0 mmol) de 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en 2,5 ml de tolueno absoluto, y la mezcla se agita a 100°C durante un total de 9 horas. Para el tratamiento, el disolvente se elimina, el residuo se recoge en diclorometano y los constituyentes insolubles se separan por filtración. Después de haber concentrado el material filtrado, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (con una mezcla de CH_2Cl_2 y metanol 95:5), dando como resultado 350 mg del deseado derivado de morfolina. Después de una purificación adicional por una HPLC preparativa, es posible aislar 160 mg del correspondiente trifluoroacetato en la forma de un material sólido incoloro.

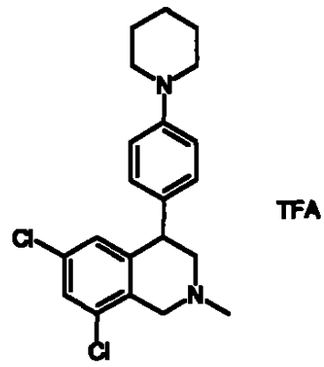
Ejemplo 11: Trifluoroacetato de [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-dietil-amina;



TFA

Se procede análogamente al método descrito en el Ejemplo 10, comenzando a partir de dietil-amina y 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo 5, compuesto intermedio 3). Tiempo de reacción: 2 días a 100°C; tres veces la cantidad del catalizador de Pd y del ligando de fosfina. El deseado trifluoroacetato se puede aislar como un material sólido incoloro después de una HPLC preparativa.

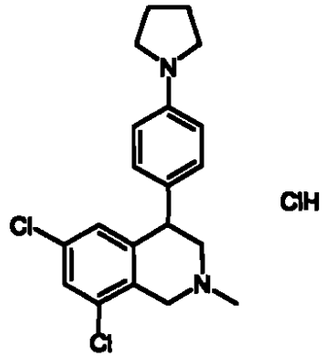
Ejemplo 12: Trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-piperidin-1-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



TFA

El deseado derivado de piperidina se puede obtener comenzando a partir de piperidina y 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo 5, compuesto intermedio 3) por analogía al método descrito en el Ejemplo 10.

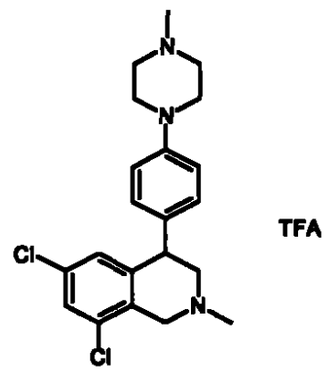
Ejemplo 13: Hidrocloruro de 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-pirrolidin-1-il)-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



ClH

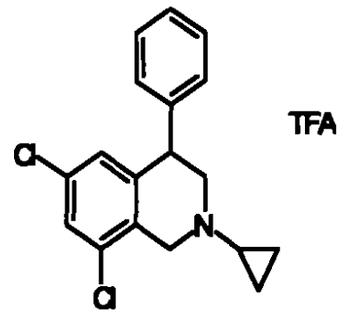
La reacción se lleva a cabo por analogía al método descrito en el Ejemplo 10, comenzando a partir de pirrolidina y 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo 5, compuesto intermedio 3). El producto obtenido después de purificación por cromatografía se recoge en una mezcla de DMSO y acetonitrilo, después de lo cual se separa un precipitado. Éste se separa por filtración, se disuelve en HCl 2 N y se liofiliza, obteniéndose el compuesto del título en forma de un material sólido incoloro.

Ejemplo 14: Trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



La reacción de N-metil-piperazina y 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo 5, compuesto intermedio 3) por el método descrito en el Ejemplo 10 proporciona el compuesto del título en la forma de un material sólido incoloro.

Ejemplo 15: Trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;



Producto intermedio 1:

Ciclopropil-(2,4-dicloro-bencil)-amina;

5,25 g (30 mmol) de 2,4-dicloro-benzaldehído se introducen en 140 ml de metanol y, a la temperatura ambiente, se añade una solución de 1,71 g (30 mmol) de ciclopropil-amina. Se agita a la temperatura ambiente durante 40 min y luego se añaden en porciones 1,42 g (37,5 mmol) de $NaBH_4$. Después de haber reposado durante una noche, se libera del disolvente y el residuo se recoge en HCl 2 N. Se llevan a cabo dos extracciones con acetato de etilo. La fase acuosa se hace alcalina con NaOH y se extrae de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con $MgSO_4$ y se concentran. El producto bruto, así obtenido, en la forma de un aceite de color ligeramente amarillento, se puede hacer reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

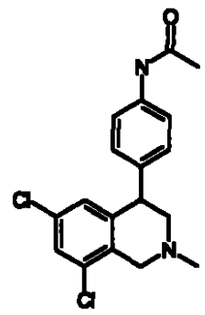
Producto intermedio 2: 2-[ciclopropil-(2,4-dicloro-bencil)-amino]-1-fenil-etanona;
El producto intermedio 1 se hace reaccionar con alfa-bromo-acetofenona en la presencia de trietil-amina en dioxano por el método descrito en el Ejemplo 1, producto intermedio 3. Para el tratamiento, el disolvente se separa por destilación y el residuo se recoge en acetato de etilo. Éste se lava dos veces con H_2O y dos veces con HCl 2 N, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El producto bruto, así obtenido, se puede hacer reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Producto intermedio 3: 2-[ciclopropil-(2,4-dicloro-bencil)-amino]-1-fenil-etanol;
El producto intermedio 2 se reduce con $NaBH_4$ por analogía al método descrito en el Ejemplo 1, producto intermedio 4. Para el tratamiento, se concentra y el residuo se reparte entre HCl 1 N y acetato de etilo. La fase acuosa se separa y se extrae una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y el disolvente se elimina en vacío.

Trifluoroacetato de 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
El producto intermedio 3 (1,9 g) se disuelve sin purificación adicional en 10 ml de diclorometano y se ciclíza con H_2SO_4 concentrado por el método descrito en el Ejemplo 1. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y se liberan del disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (con un gradiente de mezclas de n-heptano y acetato de etilo 5:1 → 3:1) proporciona 200 mg de un aceite de color amarillento, que se somete a una purificación adicional por una HPLC preparativa. En este caso se obtienen 184 mg del compuesto del título como un trifluoroacetato.

Ejemplo 16: 16a: (-)-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
16b: (+)-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

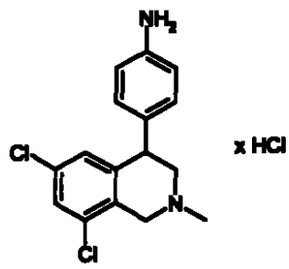
(+ y -)



500 mg del compuesto del título procedente del Ejemplo 1 se separan en una fase quiral, obteniéndose aproximadamente 250 mg de las dos acetamidas enantiómeras 16a y 16b.

columna quiral: Chiralpak OD 250 x 4,6 mm;
disolvente: acetonitrilo;
caudal: 1 ml/min;
R_t(enantiómero (-)/16a) = 5,856 min;
R_t(enantiómero (+)/16b) = 8,613 min.

Ejemplo 17: Hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;



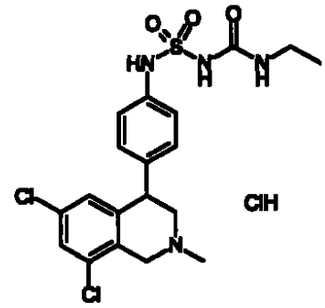
Producto intermedio 1:
4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;
3,0 g (8,6 mmol) de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida (Ejemplo 1) se disuelven en 100 ml de una solución de etanolato de sodio concentrada al 20 % y se calientan a reflujo durante cuatro horas. Se añaden 2,0 g (29,4 mmol) adicionales de etanolato de sodio sólido, y la mezcla se calienta a reflujo durante tres horas más. Para el tratamiento, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se recoge en 200 ml de H_2O y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y se concentran. Para una purificación adicional se

realiza una cromatografía sobre gel de sílice (con una mezcla de acetato de etilo y heptano 1:1), obteniéndose la anilina como un aceite de color amarillento en un rendimiento cuantitativo.

Hidrocloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

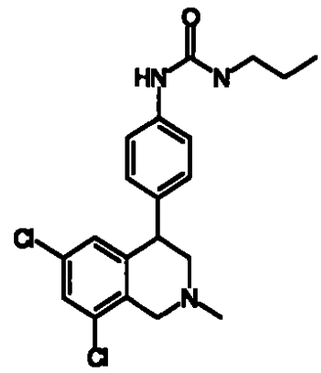
200 mg (0,65 mmol) de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina se disuelven en 30 ml de HCl etanólico. La solución transparente se concentra en vacío. El residuo se tritura en dietil-éter, se separa por filtración con succión y se seca, pudiendo aislarse 208 mg del deseado hidrocloruro.

Ejemplo 18: Hidrocloruro de N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;



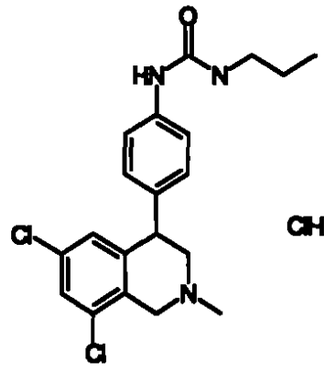
1,0 mmol de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida (Ejemplo 4, producto intermedio 2) se mezcla con 350 mg (2,5 eq) de K_2CO_3 en 15 ml de acetona seca y se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 2,5 eq de isocianato de etilo en acetona y la solución se calienta a reflujo. Para el tratamiento, se concentra en vacío y el residuo se recoge en H_2O y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con HCl 6 N, y el material precipitado resultante se separa por filtración con succión. El lavado con acetato de etilo y la desecación en vacío proporcionan el compuesto del título con un buen rendimiento.

Ejemplo 19: 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea;



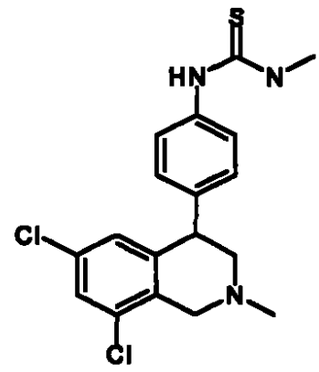
Una solución de 0,17 g (2,0 mmol) de isocianato de n-propilo en tolueno se añade gota a gota a una solución agitada de 500 mg (1,63 mmol) de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (véase el Ejemplo 17) en 15 ml de tolueno. Después de una hora a 40°C, se añaden 0,17 g adicionales de isocianato de n-propilo, y la mezcla se agita a 80°C durante una hora. Para el tratamiento, se libera del disolvente y el residuo se tritura con H_2O y dietil-éter. La desecación proporciona 503 mg de la deseada n-propil-urea.

19a: Hidrocloruro de 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea;



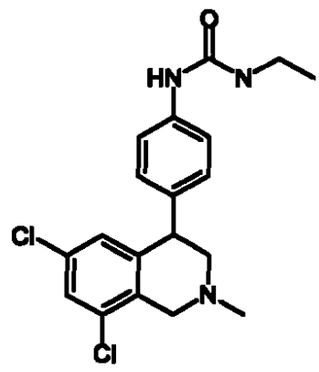
450 mg de 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea se disuelven en una mezcla de HCl 2 N y THF. La solución transparente se concentra en vacío, y el residuo se tritura con un éter y se separa por filtración con succión. La desecación proporciona 473 mg del deseado hidrocloruro.

Ejemplo 20: 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;



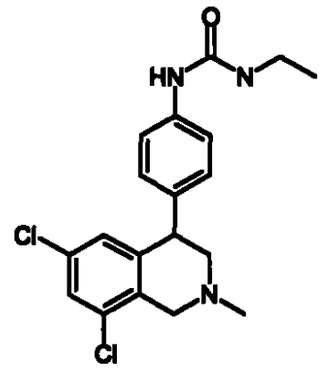
Procediendo por analogía al método descrito en el Ejemplo 19 y comenzando a partir de 500 mg (1,63 mmol) de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (véase el Ejemplo 17) y 220 mg (3,0 mmol) de isotiocianato de metilo se permite aislar 245 mg de la deseada tiourea.

Ejemplo 21: 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;



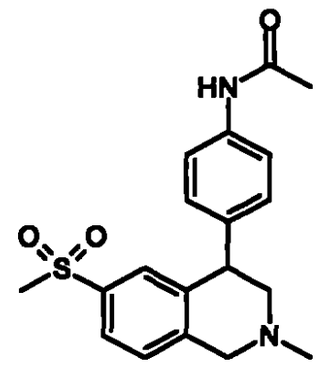
La preparación tiene lugar por analogía al método descrito en el Ejemplo 19, comenzando a partir de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (500 mg, 1,63 mmol) e isocianato de etilo (284 mg/4 mmol).

21a: Hidrocloruro de 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;



La conversión en el correspondiente hidrocloruro tiene lugar por analogía al método descrito en el Ejemplo 19a.

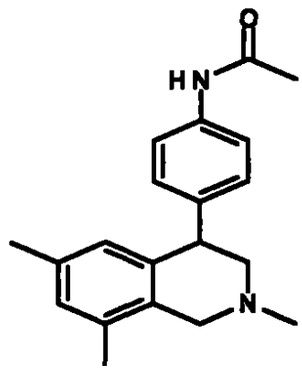
Ejemplo 22: N-[4-(6-metanosulfonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



Producto intermedio 1: La (4-metanosulfonil-bencil)-metil-amina se sintetiza comenzando a partir de 1-bromometil-4-metanosulfonil-benceno y metil-amina de una manera conocida para un especialista experto.

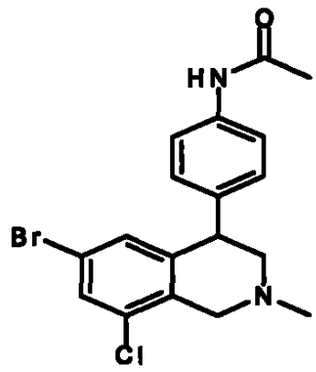
El compuesto del título se prepara por analogía a la ruta de síntesis indicada en el Ejemplo 1, comenzando a partir de la (4-metanosulfonil-bencil)-metil-amina (producto intermedio 1) y la N-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-acetamida (Ejemplo 1, producto intermedio 2).

Ejemplo 23: N-[4-(2,6,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



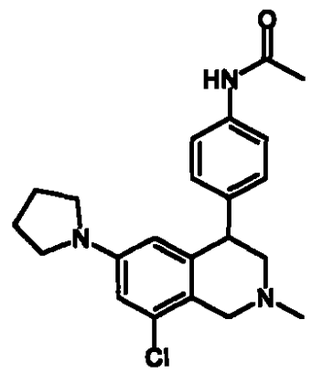
Se sigue la ruta de síntesis detallada en el Ejemplo 1, comenzando a partir de la (2,4-dimetil-bencil)-metil-amina, que se puede preparar a partir de 1-bromometil-2,4-dimetil-benceno y metil-amina de una manera conocida para un especialista experto, y N-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-acetamida (Ejemplo 1, compuesto intermedio 2).

Ejemplo 24: N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



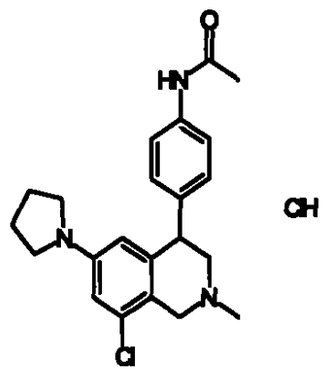
Se sigue la ruta de síntesis detallada en el Ejemplo 1, comenzando a partir de (4-bromo-2-cloro-bencil)-metil-amina, que se puede preparar a partir de 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno y metil-amina de una manera conocida para un especialista experto, y de N-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-acetamida (Ejemplo 1, producto intermedio 2).

Ejemplo 25: N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



1,02 g (3,12 mmol) de Cs_2CO_3, 8,8 mg (0,04 mmol) de acetato de paladio, así como 36,1 mg (0,06 mmol) de 2,2-bis-difenilfosfino-1,1-binaftilo se introducen en 6,5 ml de tolueno absoluto bajo argón. A la temperatura ambiente, se añaden una solución de 512 mg (1,3 mmol) de N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida (Ejemplo 24) en 4 ml de DMF absoluta, y una solución de 111 mg (1,56 mmol) de pirrolidina en 4 ml de DMF, y se calienta a 100°C durante 7 horas. Para el tratamiento, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se recoge en diclorometano. Los constituyentes insolubles se separan por filtración, y el material filtrado se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano y metanol, pudiendo aislarse 360 mg del compuesto del Ejemplo.

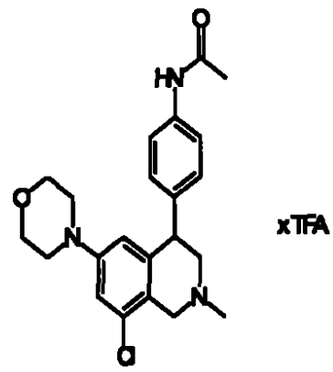
25a: Hidrocloruro de N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



320 mg de N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida se disuelven en 20 ml de HCl etanólico, se agitan a la temperatura ambiente durante 30 min y se concentran. El residuo se recoge en H_2O y se liofiliza.

Ejemplo 26: Trifluoroacetato de N-[4-(8-cloro-2-metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-

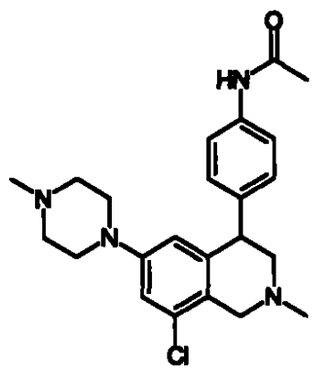
isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



xTFA

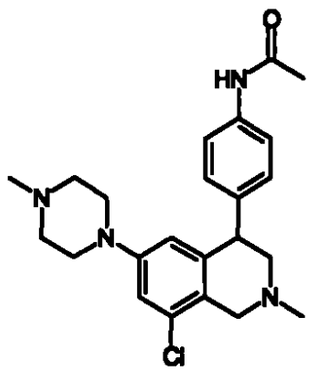
La preparación tiene lugar por analogía al método descrito en el Ejemplo 25, comenzando a partir de la N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida (Ejemplo 24) y morfolina. La cromatografía sobre gel de sílice fue seguida por una purificación adicional en una HPLC preparativa.

Ejemplo 27: N-[4-(8-Cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida:



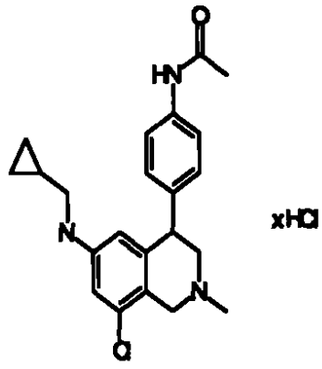
La preparación tiene lugar por analogía al método descrito en el Ejemplo 25, comenzando a partir de la N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida (Ejemplo 24) y la N-metil-piperazina.

27a: Hidrocloruro de N-[4-[8-cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil]-acetamida;



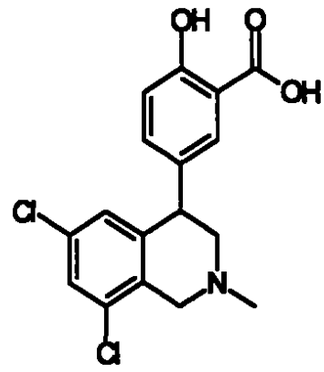
220 mg de N-{4-[8-cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida se disuelven en un poco de metanol, se diluyen con HCl 2 N y se liofilizan, obteniéndose 226 mg del deseado hidrocloruro.

Ejemplo 28: Hidrocloruro de N-{4-[8-cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;



La preparación tiene lugar por analogía al método descrito en el Ejemplo 25, comenzando a partir de la N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida (Ejemplo 24) y C-ciclopropil-metil-amina. A la separación cromatográfica sobre gel de sílice se le une una purificación adicional por una HPLC preparativa. El compuesto purificado se disolvió en HCl 1 N, se diluyó con H_2O y se liofilizó.

Ejemplo 29: Ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico:



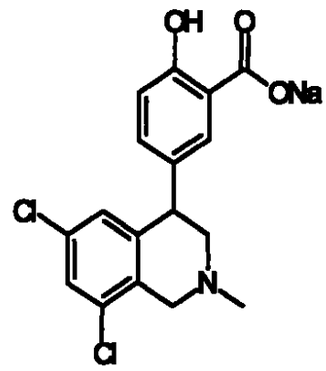
Producto intermedio 1: El éster etílico de ácido 5-acetil-2-hidroxi-benzoico se prepara a partir de ácido 5-acetil-2-hidroxi-benzoico mediante esterificación catalizada por un ácido, de una manera conocida para un especialista experto.

Producto intermedio 2: El éster etílico de ácido 5-(2-bromo-acetil)-2-hidroxi-benzoico se prepara a partir de 5-acetil-2-hidroxi-benzoato de etilo por un método conocido, por analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, compuesto intermedio 2.

Producto intermedio 3: Éster etílico de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico
El compuesto del título se sintetiza por la ruta de síntesis que se describe en el Ejemplo 1, comenzando a partir de éster etílico de ácido 5-(2-bromo-acetil)-2-hidroxi-benzoico y 2,4-dicloro-bencil-(metil)-amina (véase el Ejemplo 1, compuesto intermedio 1).

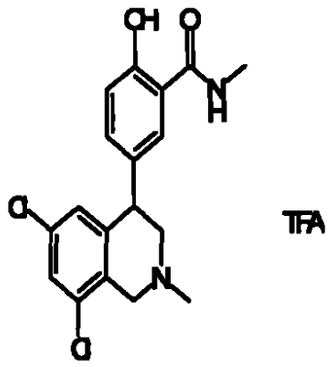
Ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico;
6,8 g (18 mmol) de éster etílico de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico se saponifican en una mezcla de etanol y KOH 2 N, de una manera conocida por un especialista experto, obteniéndose 5,4 g del ácido libre.

9a: Sal de sodio de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico;



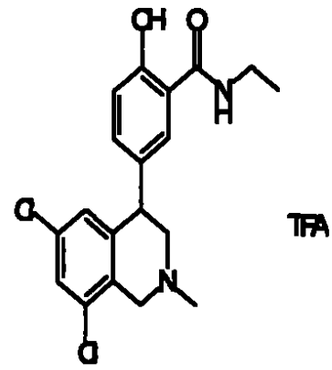
352 mg (1 mmol) del ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico libre se disuelven en 10 ml de NaOH 0,1 M, se diluyen con H_2O y se liofilizan, obteniéndose 375 mg del compuesto del título.

Ejemplo 30: Trifluoroacetato de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-N-metil-benzamida;



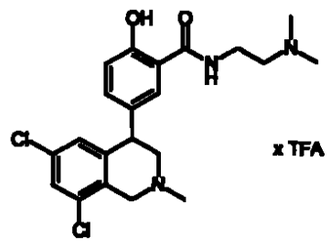
El compuesto del título se puede preparar comenzando a partir de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico en una reacción mediada por TOTU con metil-amina por analogía al método descrito en el Ejemplo 7.

Ejemplo 31: Trifluoroacetato de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-2-hidroxi-benzamida;



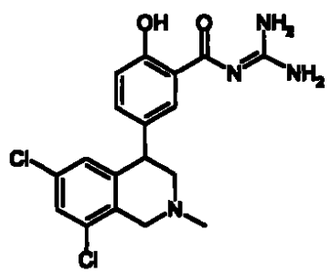
El compuesto del título se puede preparar comenzando a partir de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico en una reacción mediada por TOTU con etil-amina, por analogía al método descrito en el Ejemplo 7.

Ejemplo 32: Trifluoroacetato de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzamida;



El compuesto del título se puede preparar comenzando a partir de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico en una reacción mediada por TOTU con N1,N1-dimetil-etano-1,2-diamina, por analogía al método descrito en el Ejemplo 7.

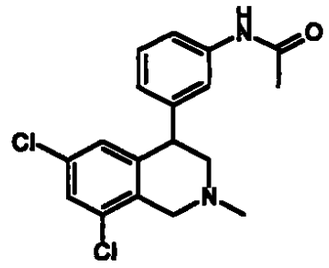
Ejemplo 33: N-[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoil]-guanidina;



2,52 g de terc.-butilato de potasio se añaden a una solución de 2,39 g (25 mmol) de hidrocloruro de guanidina en 15 ml de DMF absoluta y se agitan a la temperatura

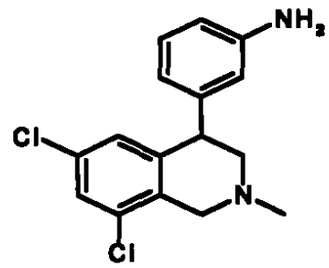
ambiente durante 45 min. Se añade una solución de 950 mg (2,5 mmol) de éster etílico de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico (Ejemplo 29, producto intermedio 3) en 10 ml de DMF absoluta y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante cuatro horas. Después de que ya no sea detectable ningún aumento adicional en la conversión, el material precipitado se elimina por filtración con succión y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en HCl 2 N y se extrae dos veces con diclorometano. La fase acuosa se ajusta a un pH de aproximadamente 10 con KOH, después de lo cual la deseada acil-guanidina se separa en forma de un material precipitado incoloro. La filtración con succión y la desecación proporcionan 793 mg del compuesto del título.

Ejemplo 34: N-[3-(6,8-Dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;



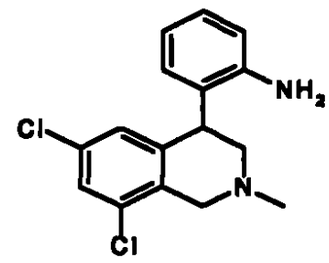
N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
La deseada acetanilida sustituida en posición meta se prepara por analogía a la ruta de síntesis indicada para el Ejemplo 1, comenzando a partir de N-(3-acetil-fenil)-acetamida y 2,4-dicloro-bencil-(metil)-amina (Ejemplo 1, producto intermedio 1) en cuatro etapas análogas.

Ejemplo 35: 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;



Se elimina el acetilo a partir de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida (Ejemplo 34) por el método descrito en el Ejemplo 17, producto intermedio 1, en la presencia de etanolato de sodio.

Ejemplo 36: 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;



Producto intermedio 1: N-[2-(2-bromo-acetil)-fenil]-acetamida;

31 g (0,175 mol) de N-(2-acetil-fenil)-acetamida (preparada por acilación de 2-amino-acetofenona con cloruro de acetilo, como se ha descrito por Fuerstner, Alois; Jumbam, Denis N.; Tetrahedron; 48; 29; 5991-6010, (1992)), se disuelven en 200 ml de ácido acético glacial. Se añaden 127 ml de HBr concentrado al 33 % en ácido acético glacial y luego, a la temperatura ambiente, se introducen lentamente 8,75 ml (0,175 mol) de bromo. La tanda se agita a la temperatura ambiente durante una noche. La tanda se agita dentro de 1,5 l de una mezcla de hielo y agua y el producto precipitado se separa por filtración con succión, se lava a fondo con una mezcla de hielo y agua y se seca en vacío. El producto bruto contiene, de acuerdo con las HPLC y NMR, algo de producto precursor y de producto dibromado, pero es suficientemente puro (con una concentración de aproximadamente 85 %) para la reacción ulterior.

Rendimiento: 43 g

Producto intermedio 2: N-(2-{2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-acetil}-fenil)-acetamida;

12,4 g (65,24 mmol) de 2,4-dicloro-N-metil-bencil-amina (Ejemplo 1, producto intermedio 1) se disuelven en 200 ml de dioxano. A esta mezcla se le añaden 19,96 g del producto bruto procedente de la bromación precedente, similarmente disuelto en 200 ml de dioxano, y 45 ml de trietil-amina. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una noche y luego se filtra. El material filtrado se evapora, y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto bruto (20,4 g) es suficientemente puro de acuerdo con la NMR para

la reacción ulterior.

Producto intermedio 3: N-(2-{2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-acetamida;

20 g del producto bruto procedente de la etapa precedente (aproximadamente 50 mmol) se disuelven en 200 ml de metanol y se enfrían a < 5ºC en un baño de hielo. A esta mezcla se le añaden, mientras que se agita enérgicamente, 4,3 g (109 mmol) de borohidruro de sodio en porciones de manera tal que la temperatura interna no exceda de 10ºC. Luego la mezcla se agita en el baño de hielo durante 30 min y a TA durante 1 h. Después de haber reposado durante una noche, la tanda se evapora y el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava 3 veces con agua y 1 vez con solución de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto bruto (19,4 g) se hace reaccionar ulteriormente sin purificación.

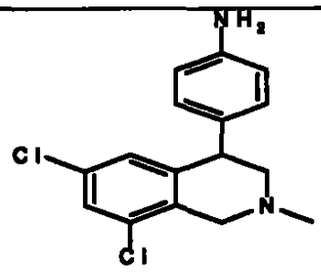
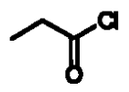
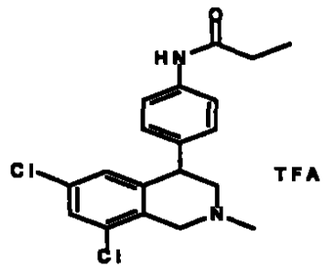
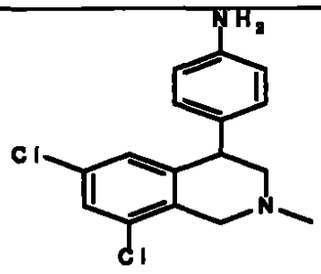
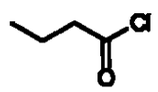
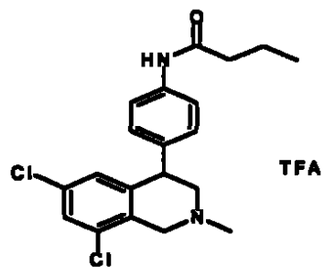
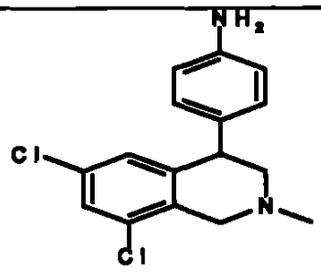
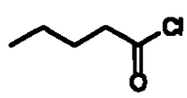
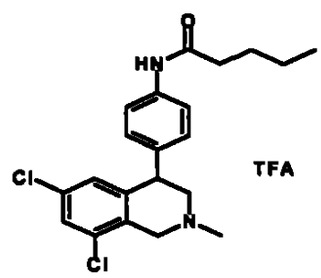
Producto intermedio 4: 1-(2-amino-fenil)-2-[(2,4-dicloro-bencil)-metil-amino]-etanol;
10 g del producto bruto procedente de la etapa precedente se disuelven en 300 ml de metanol. Se añaden 200 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se agita a 50ºC durante 10 h. La tanda se deja enfriar y se vierte en agua y el pH se ajusta a 10-12 con NaOH concentrado al 20 %. El producto se extrae con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto bruto (9,9 g) contiene algo de cloruro de sodio, pero éste no interfiere con la reacción ulterior.

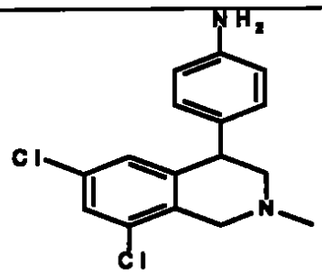
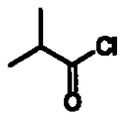
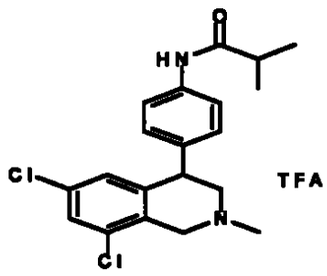
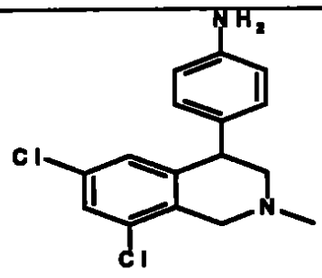
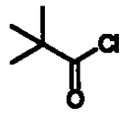
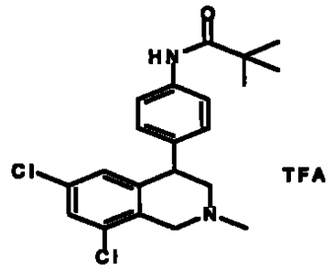
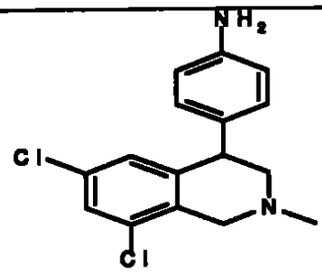
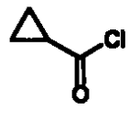
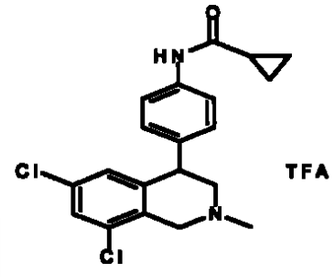
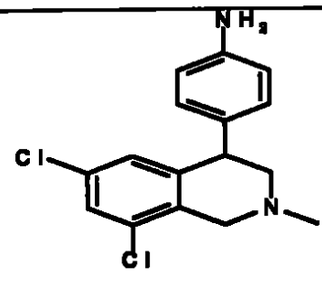
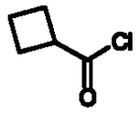
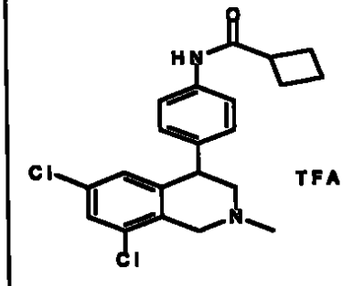
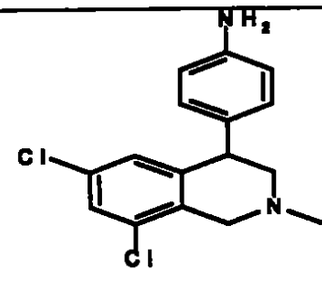
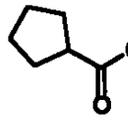
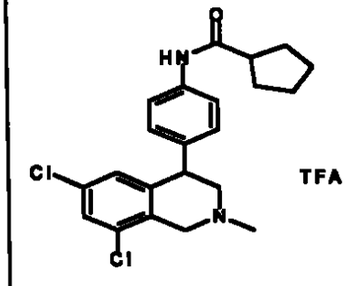
2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;
9,9 g del producto bruto procedente de la etapa precedente se disuelven en 350 ml de cloroformo. Mientras que se enfría en un baño de hielo, se añaden gota a gota 123 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se agita en el baño de hielo durante 2 h y luego se deja alcanzar lentamente la TA y finalmente se calienta a 50ºC durante una noche. La mezcla enfriada se vierte sobre hielo y se hace alcalina (a un pH >10) con una solución de hidróxido de sodio. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se retro-extrae 2 veces con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con NaCl, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan.

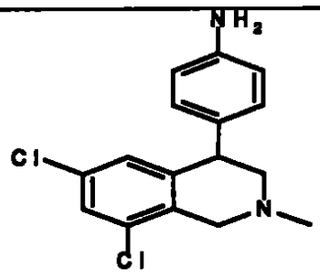
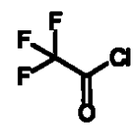
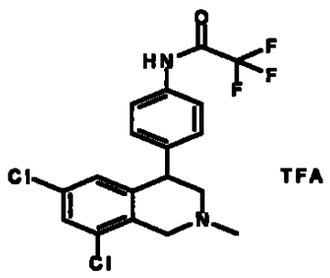
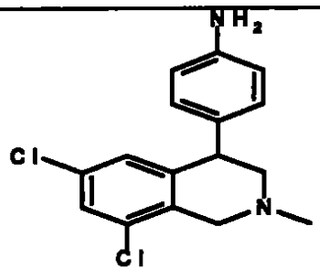
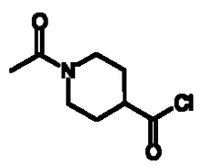
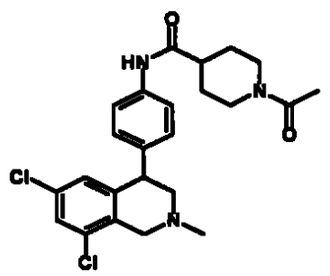
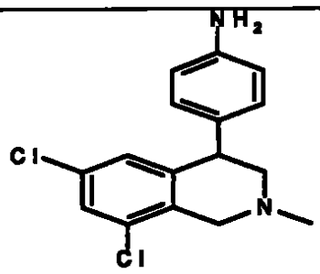
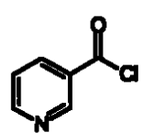
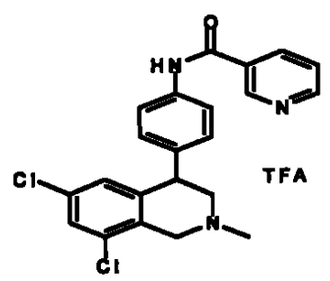
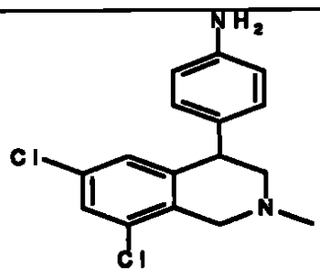
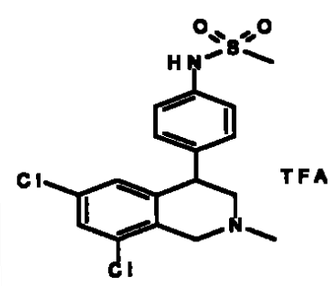
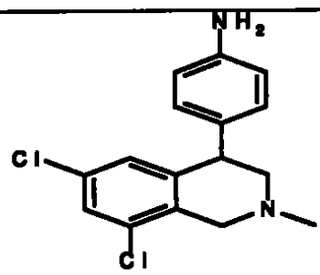
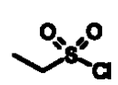
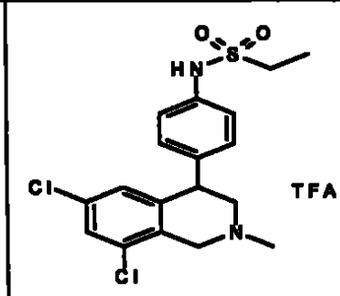
Prescripción general para preparar los compuestos de los Ejemplos 37 a 77:
154 mg (0,5 mmol) de los compuestos de los títulos procedentes del Ejemplo 35, del

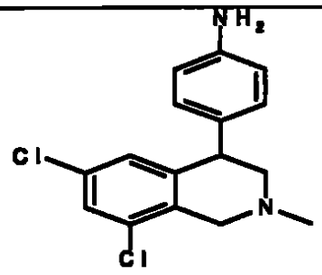
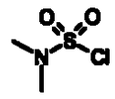
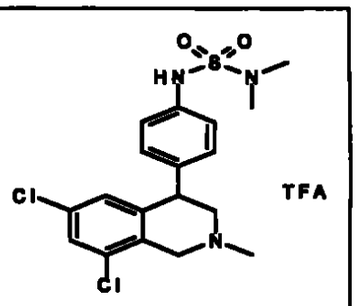
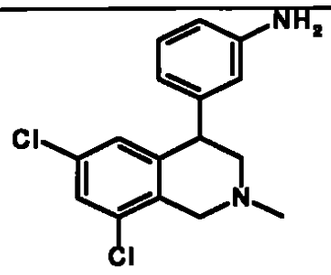
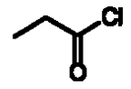
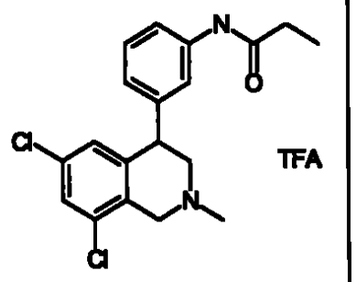
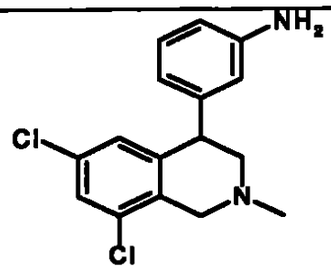
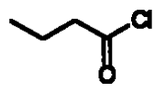
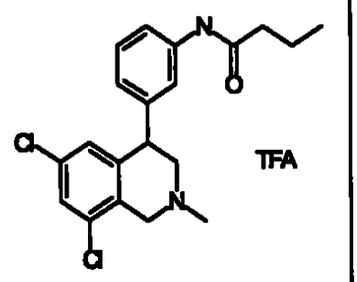
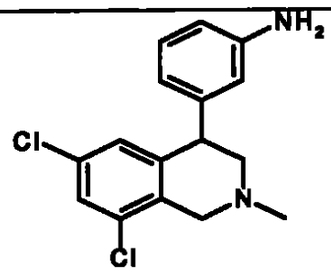
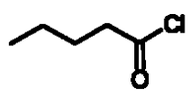
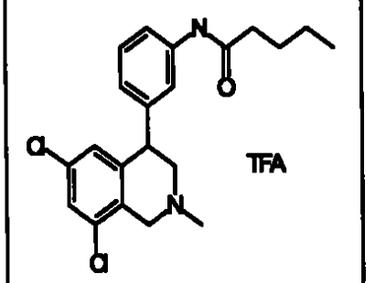
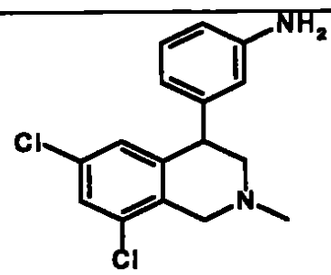
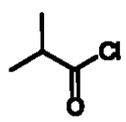
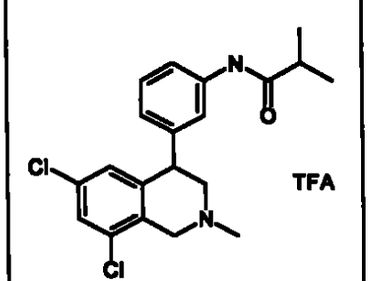
Ejemplo 36 o del Ejemplo 17, producto intermedio 1, se introducen en 5 ml de diclorometano, y se añaden 0,076 ml (0,55 mmol) de trietil-amina. A 0°C, se añade una solución de 1,1 equivalentes (0,55 mmol) de un cloruro de ácido en 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agita durante una noche mientras que se calienta. Para el tratamiento, ésta se filtra y se libera del disolvente. El residuo se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y se lava una vez en cada caso con una solución de $NaHCO_3$ concentrado al 5 % y con una solución de NaCl concentrado al 5 %, y se seca. La evaporación del disolvente es seguida por una purificación final en una HPLC preparativa.

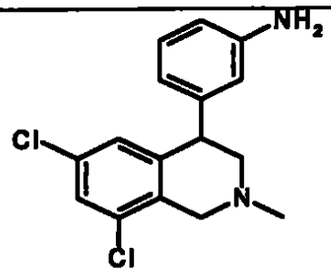
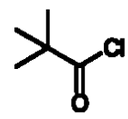
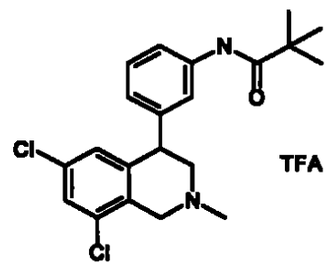
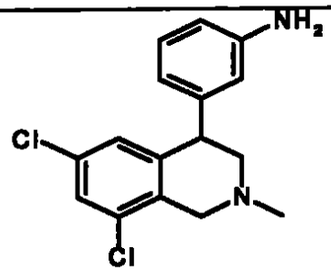
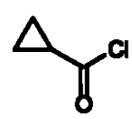
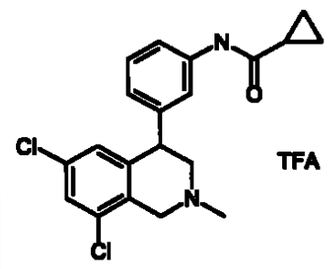
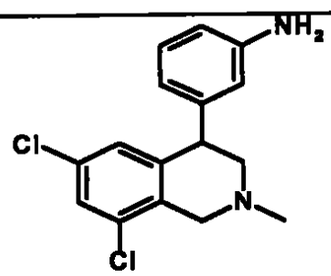
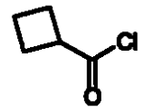
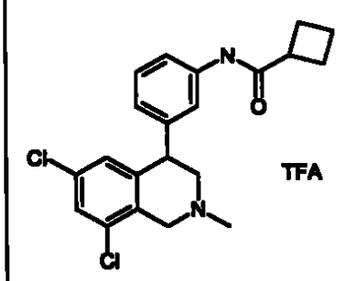
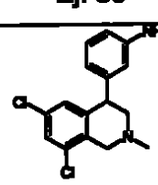
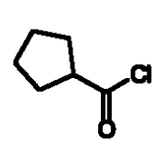
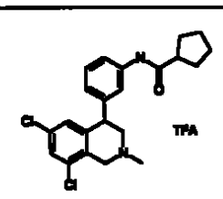
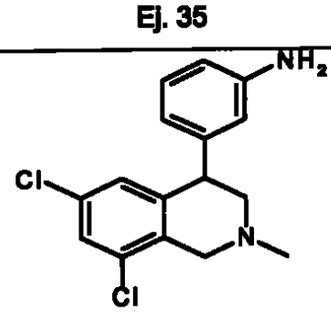
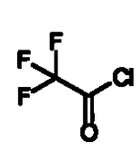
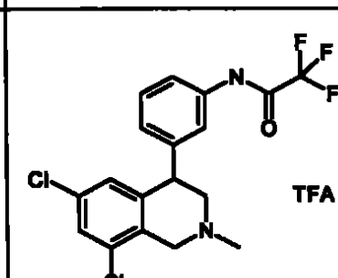
Tabla 1:

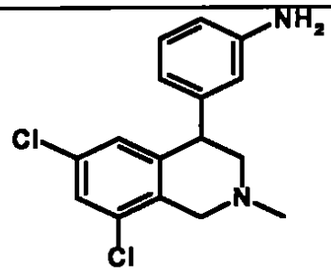
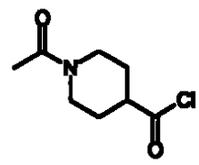
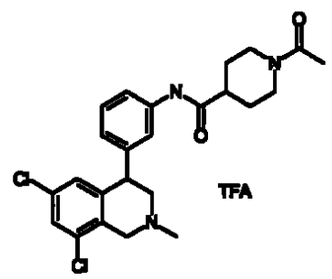
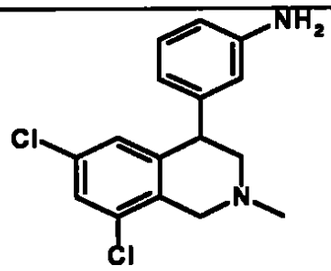
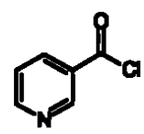
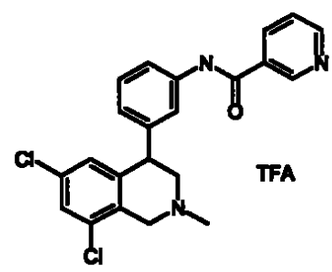
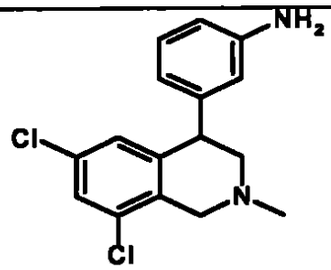
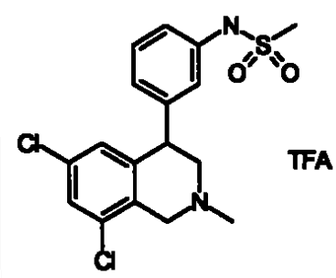
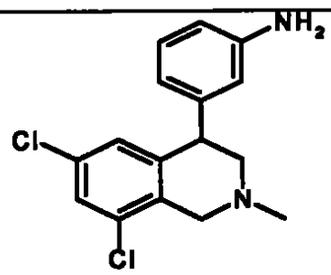
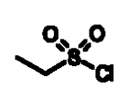
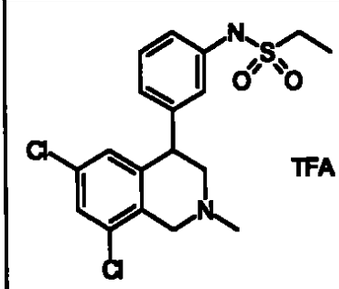
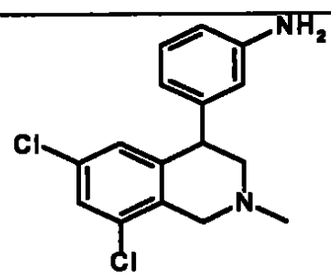
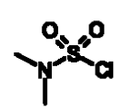
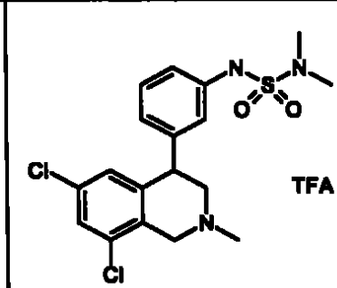
Ejemplo	Precursor 1/ anilina	Precursor 2/ Cloruro de ácido	Producto
37	 Ej. 17, Int. 1		
38	 Ej. 17, Int. 1		
39	 Ej. 17, Int. 1		

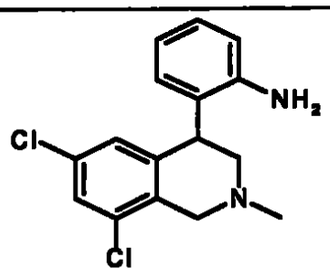
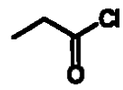
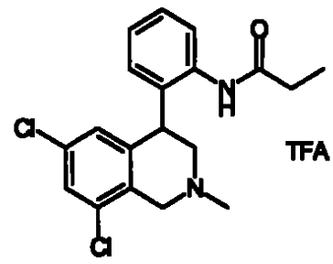
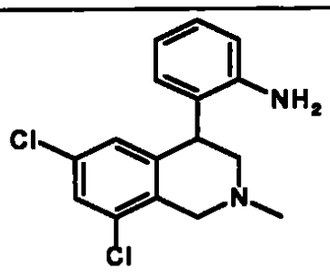
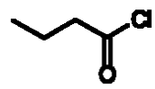
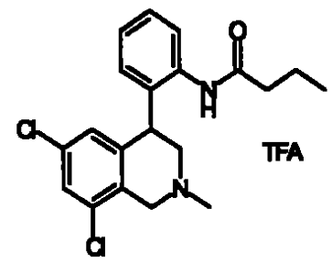
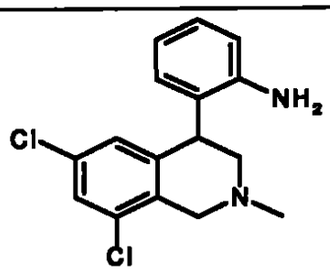
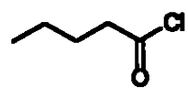
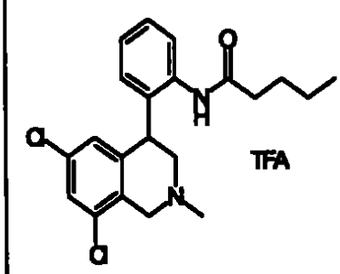
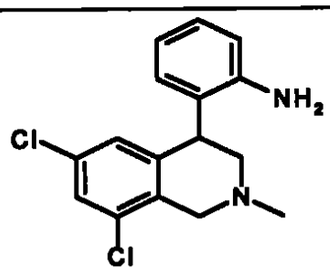
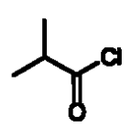
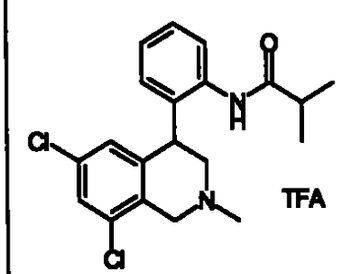
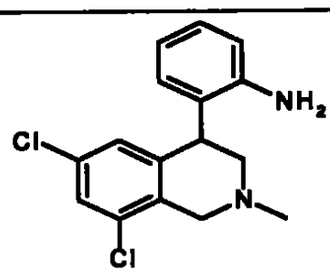
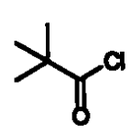
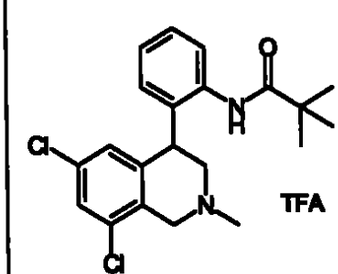
40	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
41	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
42	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
43	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
44	 Ej. 17, Int. 1		 TFA

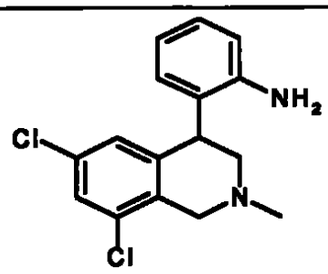
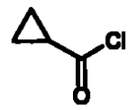
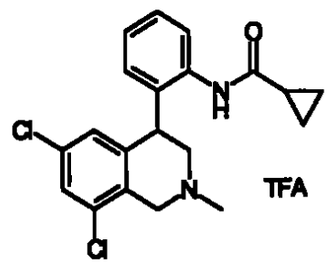
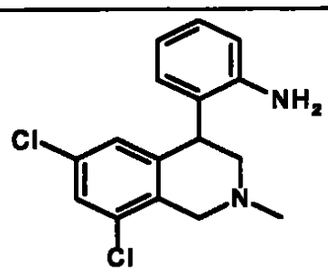
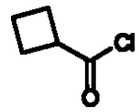
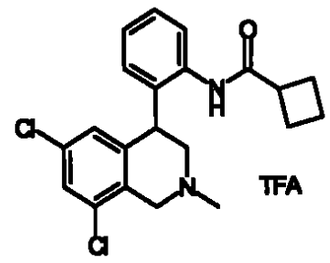
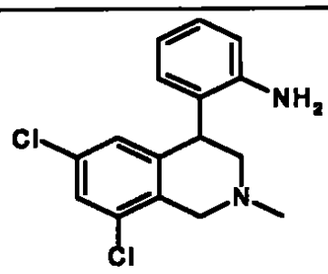
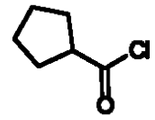
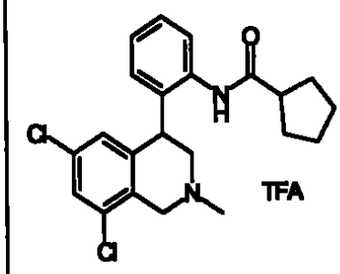
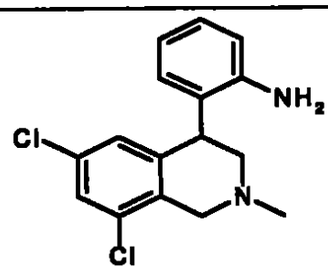
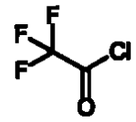
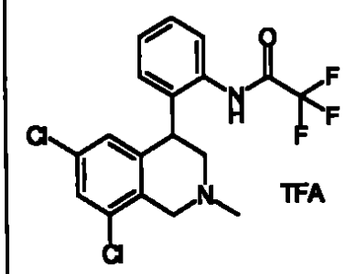
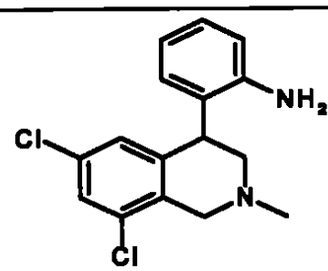
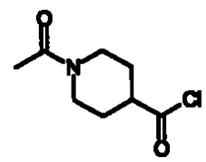
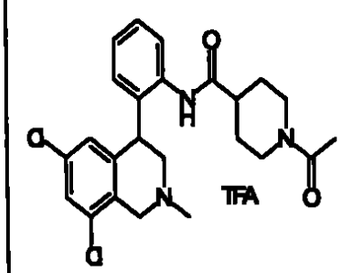
45	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
46 *	 Ej. 17, Int. 1		
47	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
48	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
49	 Ej. 17, Int. 1		 TFA

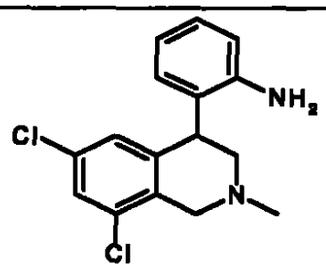
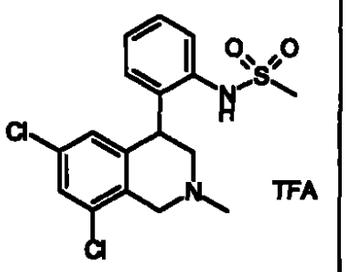
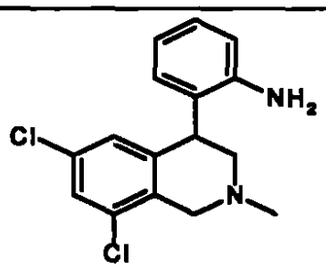
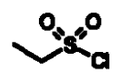
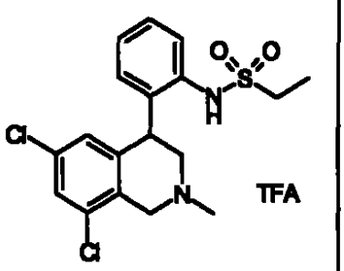
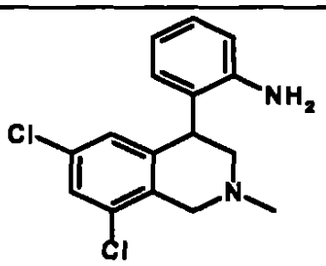
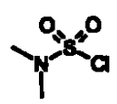
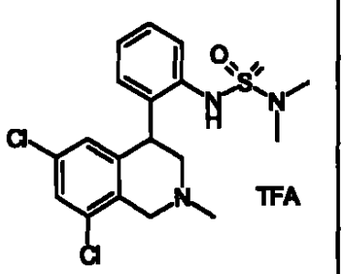
50	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
51	 Ej. 35		 TFA
52	 Ej. 35		 TFA
53	 Ej. 35		 TFA
54	 Ej. 35		 TFA

55	 Ej. 35		 TFA
56	 Ej. 35		 TFA
57	 Ej. 35		 TFA
58	 Ej. 35		 TFA
59	 Ej. 35		 TFA

60	 Ej. 35		 TFA
61	 Ej. 35		 TFA
62	 Ej. 35		 TFA
63	 Ej. 35		 TFA
64	 Ej. 35		 TFA

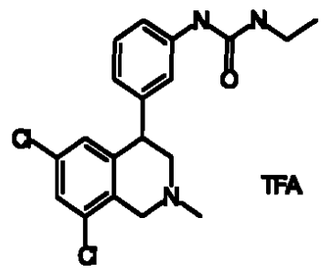
65	 Ej. 36		 TFA
66	 Ej. 36		 TFA
67	 Ej. 36		 TFA
68	 Ej. 36		 TFA
69	 Ej. 36		 TFA

70	 Ej. 36		 TFA
71	 Ej. 36		 TFA
72	 Ej. 36		 TFA
73	 Ej. 36		 TFA
74	 Ej. 36		 TFA

75	 Ej. 36		 TFA
76	 Ej. 36		 TFA
77	 Ej. 36		 TFA

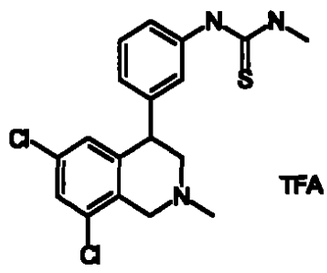
*) El producto precipita a partir de la solución de reacción y no requiere ninguna purificación adicional.

Ejemplo 78: Trifluoroacetato de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;



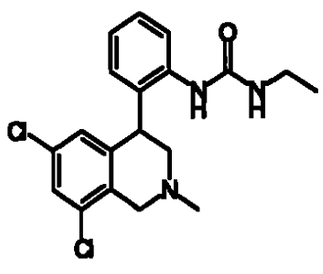
0,355 mmol del compuesto del Ejemplo 35 se disuelven en 5 ml de acetonitrilo seco, y se añaden 0,39 mmol de isocianato de etilo. Después de haber reposado durante una noche con exclusión de la humedad, el disolvente se elimina y el producto bruto se purifica por una HPLC preparativa, dando como resultado el compuesto del título como un material sólido incoloro.

Ejemplo 79: Trifluoroacetato de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;



El compuesto del título se sintetiza comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 35 y de isotiocianato de metilo por el método descrito en el Ejemplo 78.

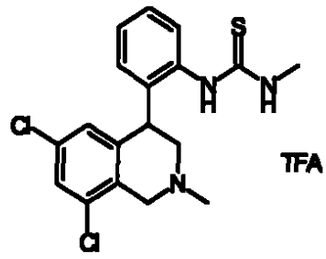
Ejemplo 80: 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;



El procedimiento es análogo al Ejemplo 78, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 36 y de isocianato de etilo. Para el tratamiento, el material precipitado resultante se separa por filtración con succión y se lava con acetonitrilo, dando como resultado la

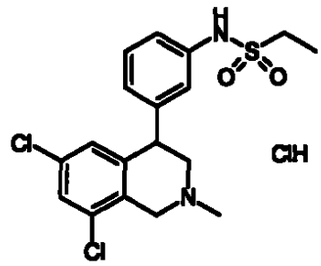
deseada etil-urea como un material sólido incoloro.

Ejemplo 81: Trifluoroacetato de 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;



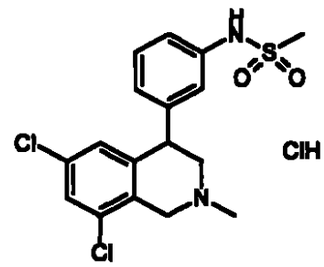
El compuesto del Ejemplo 36 y el isotiocianato de metilo se hacen reaccionar por analogía al método descrito en el Ejemplo 78.

Ejemplo 82: Hidrocloruro de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etanosulfónico;



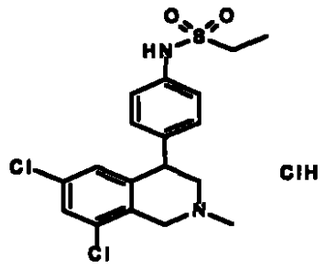
307,1 mg (1 mmol) del compuesto del Ejemplo 35 se disuelven en 10 ml de piridina y a 0°C se añaden 0,19 g (1,5 mmol) de cloruro de etano-sulfonilo, así como una cantidad catalítica de DMAP. Se agita a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con H_2O. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El producto bruto se cromatografía sobre gel de sílice. La sulfonamida obtenida por esta vía se disuelve en una mezcla de THF y HCl 2 N y se concentra de nuevo en vacío, dando como resultado 208 mg del deseado hidrocloruro.

Ejemplo 83: Hidrocloruro de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;



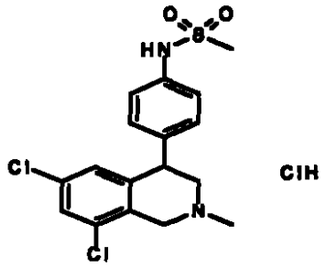
Se procede análogamente al método descrito en el Ejemplo 82, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 35 y del cloruro de metano-sulfonilo.

Ejemplo 84: Hidrocloruro de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etanosulfónico;



Se procede análogamente al método que se describe en el Ejemplo 82, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 17, del producto intermedio 1 y del cloruro de etano-sulfonilo.

Ejemplo 85: Hidrocloruro de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;



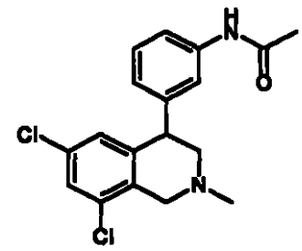
Se procede análogamente al método que se describe en el Ejemplo 82, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 17, del producto intermedio 1 y del cloruro de metano-

sulfonilo.

Ejemplo 86: 86a: (-)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

86b: (+)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

(+ y -)



2,0 g del compuesto del título procedente del Ejemplo 34 se separan en una fase quiral, dando como resultado aproximadamente 1,0 g de las dos acetamidas enantiómeras 86a y 86b.

Columna quiral: Chiralpak ADH/31 250 x 4,6 mm;
disolvente: acetonitrilo;
caudal: 1 ml/min;
R_t(enantiómero(-)/86a) = 5,541 min;
R_t(enantiómero(+)/86b) = 7,033 min.

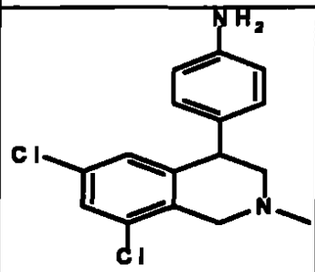
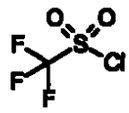
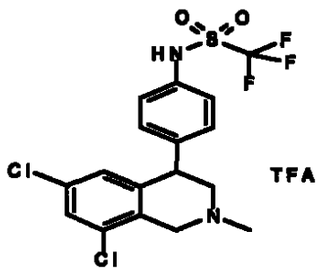
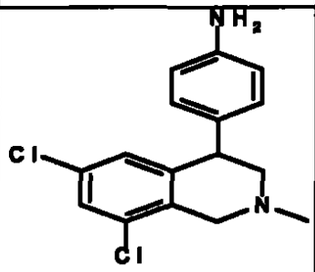
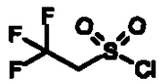
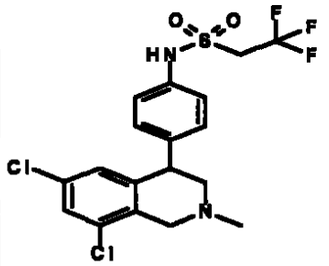
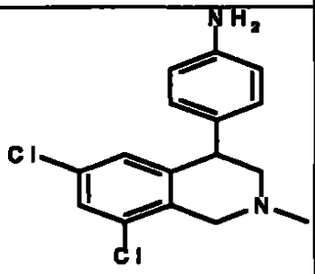
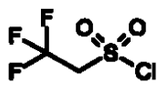
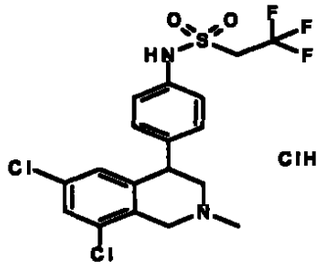
Prescripción general para preparar los compuestos de los Ejemplos 87 a 98

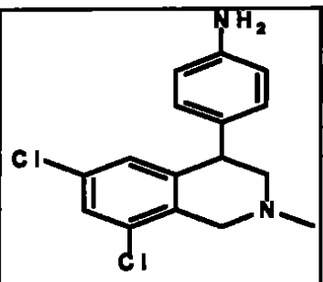
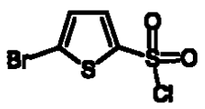
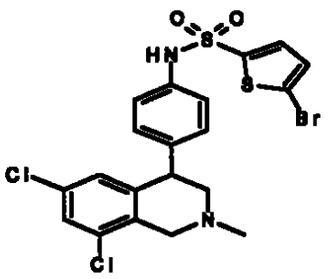
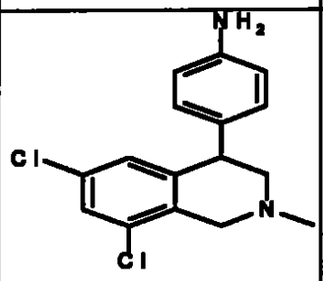
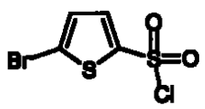
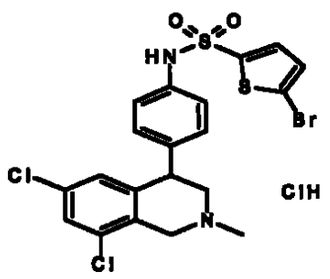
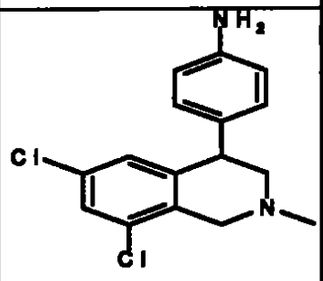
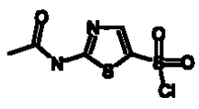
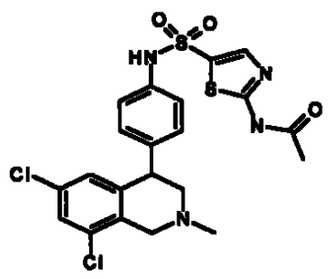
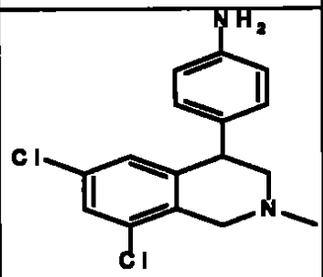
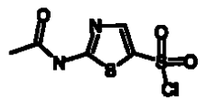
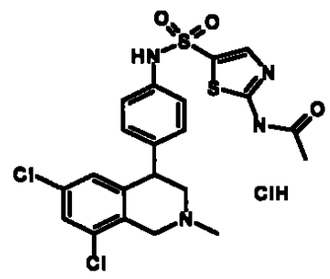
1,0 mmol de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (Ejemplo 17, producto intermedio 1) o de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (Ejemplo 35) se disponen en 10 ml de piridina y, a 0°C se añade gota a gota una solución de 1,2 equivalentes del apropiado cloruro de sulfonilo (véase la Tabla 2) en 5 ml de diclorometano. Se agita a la temperatura ambiente. Se añade una cantidad catalítica de DMAP dependiendo del progreso de la reacción y, eventualmente, la temperatura de reacción se aumenta a 50°C hasta que ya no se pueda detectar ningún aumento adicional en la conversión. Para el tratamiento, se concentra y el residuo se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separa y se lava una vez más con una solución saturada de $NaHCO_3$ y H_2O, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Para una purificación adicional, el producto bruto obtenido por esta vía se cromatografía sobre gel de sílice. Para la transformación de los productos, así obtenidos, en los correspondientes hidrocloruros disolviendo las sustancias en HCl 2 N o

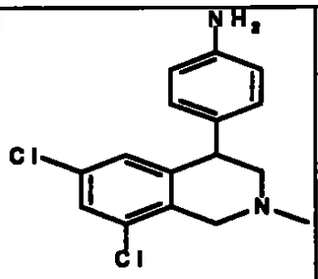
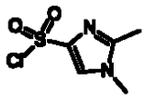
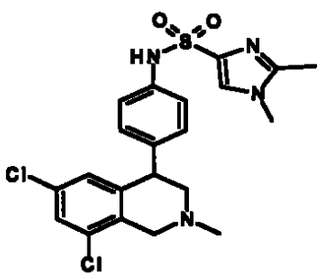
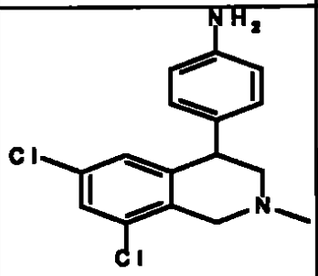
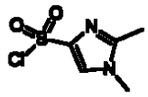
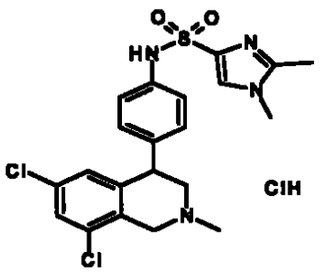
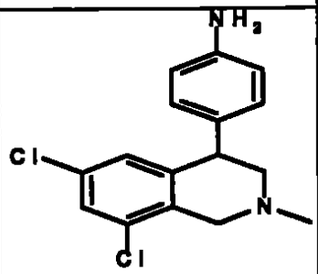
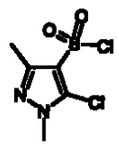
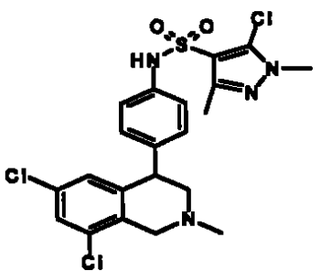
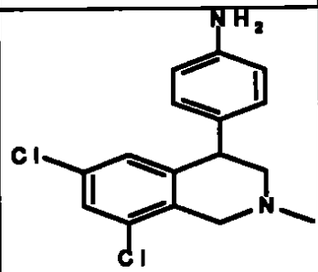
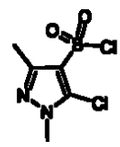
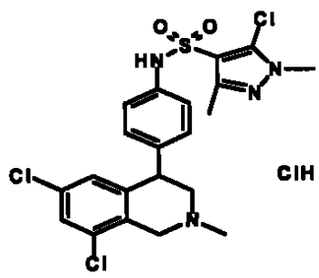
HCl etanólico y liberándolo del disolvente, obteniéndose las deseadas sales de HCl.

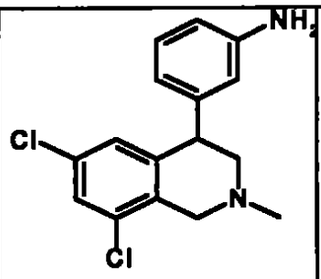
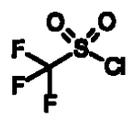
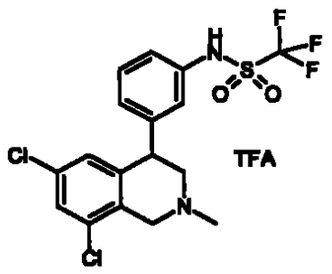
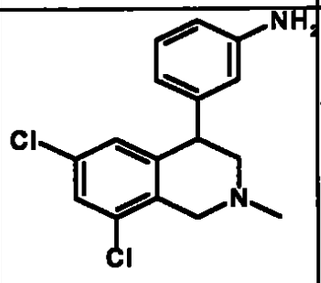
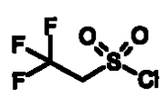
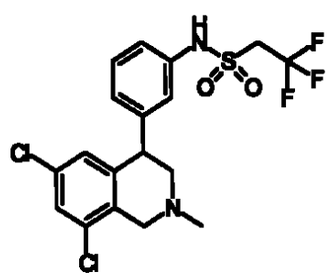
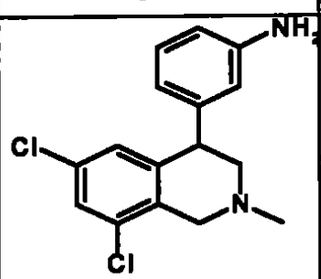
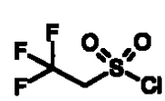
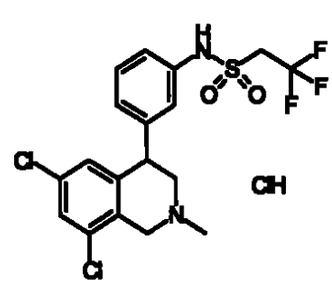
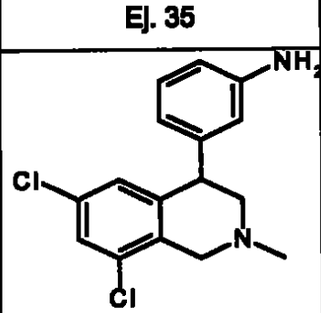
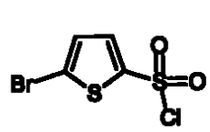
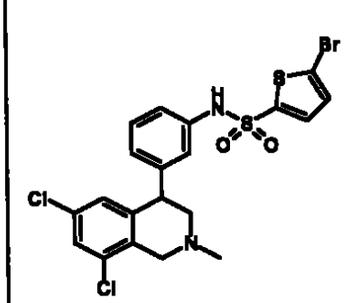
En la purificación en un sistema de HPLC preparativa se obtienen los correspondientes productos como trifluoroacetatos.

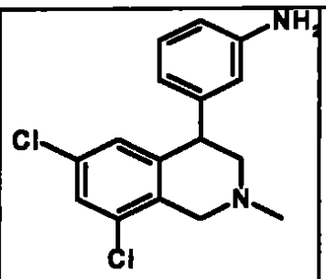
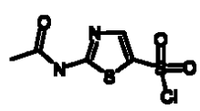
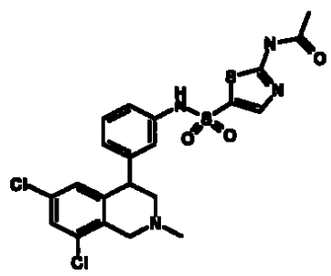
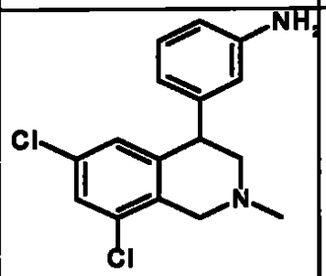
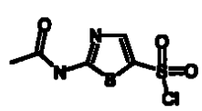
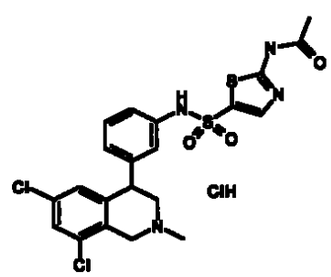
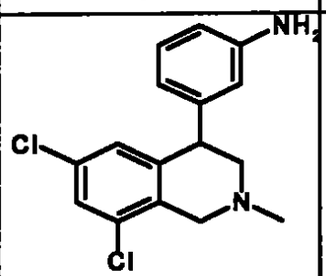
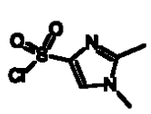
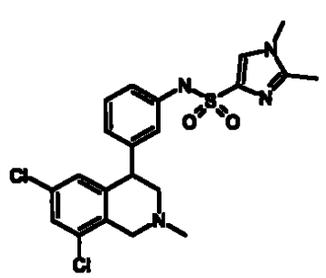
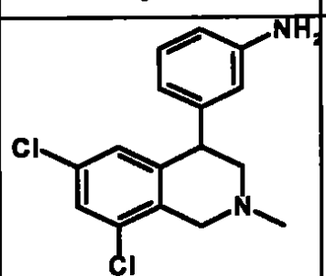
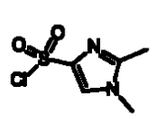
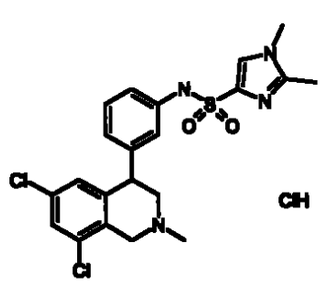
Tabla 2:

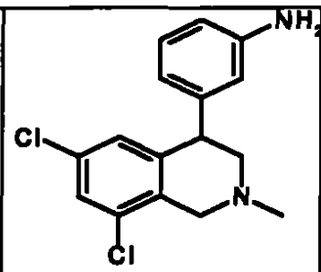
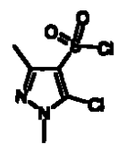
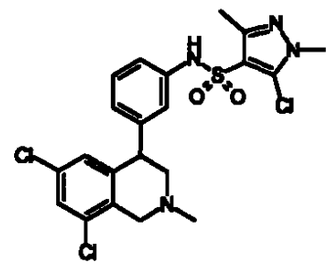
Ejemplo	Precursor 1/ anilina	Precursor 2/ cloruro de ácido	Producto
87	 Ej. 17, Int. 1		 TFA
88	 Ej. 17, Int. 1		
88a	 Ej. 17, Int. 1		 ClH

89	 Ej. 17, Int. 1		
89a	 Ej. 17, Int. 1		
90	 Ej. 17, Int. 1		
90a	 Ej. 17, Int. 1		

91	 Ej. 17, Int. 1		
91a	 Ej. 17, Int. 1		 ClH
92	 Ej. 17, Int. 1		
92a	 Ej. 17, Int. 1		 ClH

93	 Ej. 35		 TFA
94	 Ej. 35		
94a	 Ej. 35		 ClH
95	 Ej. 35		

96	 Ej. 35		
96a	 Ej. 35		
97	 Ej. 35		
97a	 Ej. 35		

98	 Ej. 35		

Prescripción general para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 99 a 110

Preparación del componente de amina

4,0 mmol de la amina aromática (véase la Tabla 3) se agitan junto con 8,0 mmol de la amina alifática (véase la Tabla 3) en metanol a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego, dependiendo del progreso de la reacción, se añaden en porciones de 0,67 a 2,0 eq de $NaBH_4$. Después de haber reposado a la temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se elimina y el residuo se recoge en HCl 1 N. Se extrae con diclorometano. La fase acuosa se ajusta a un valor del pH de 11 a 12 con NaOH y se extrae de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas se secan con $MgSO_4$ y se concentran en un evaporador rotatorio. La purificación ulterior tiene lugar por cromatografía en gel de sílice o en una HPLC preparativa.

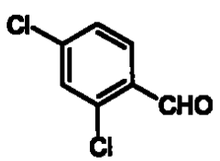
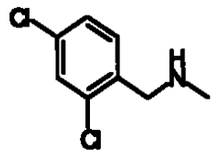
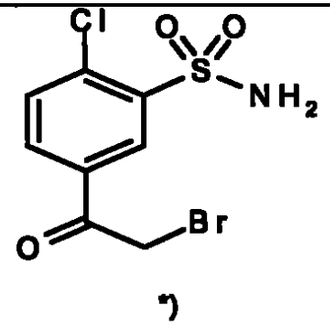
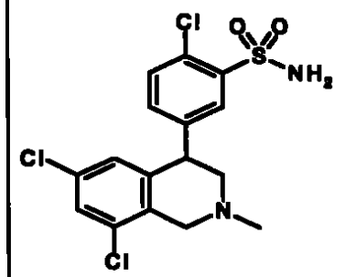
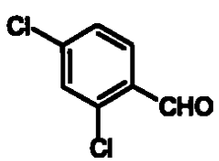
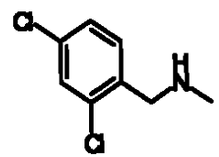
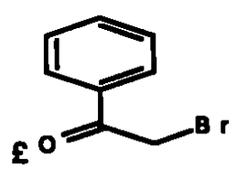
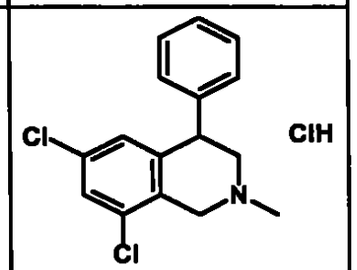
Preparación del componente de bromo-cetona

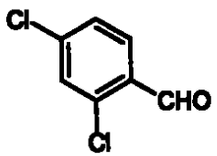
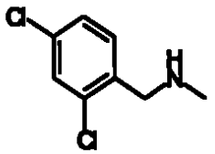
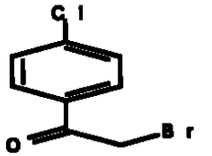
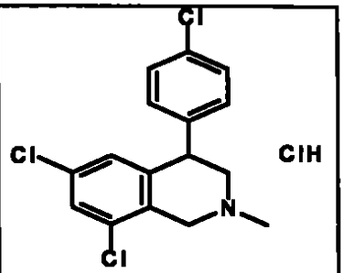
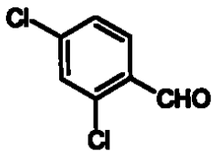
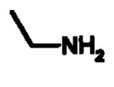
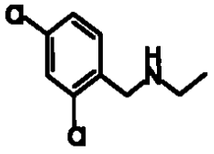
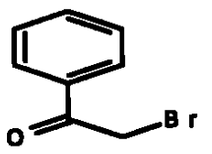
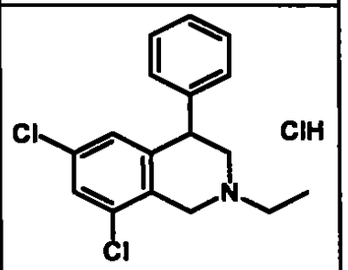
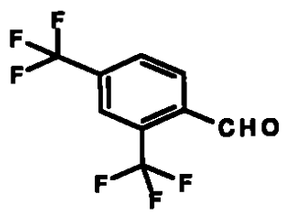
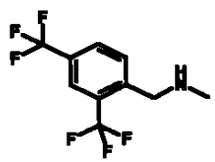
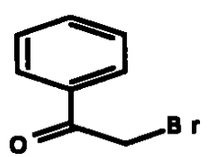
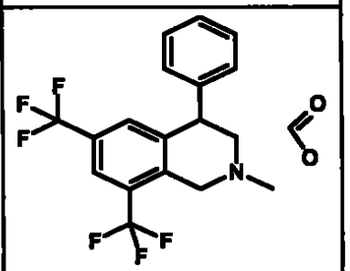
Los bloques que constituyen la bromo-cetona se sintetizan por métodos conocidos a partir de la bibliografía, comenzando a partir de acetofenonas comerciales por tratamiento con bromo en ácido acético glacial por analogía el Ejemplo 1, compuesto intermedio 2.

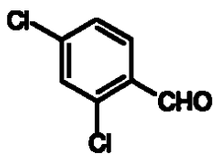
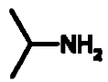
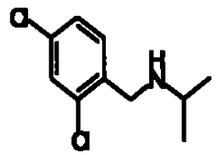
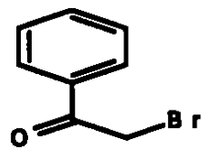
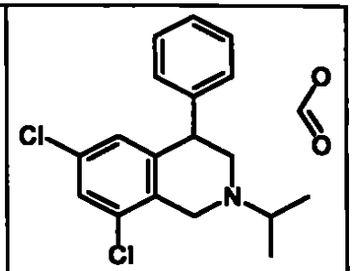
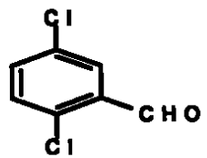
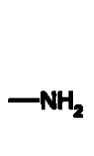
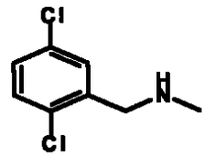
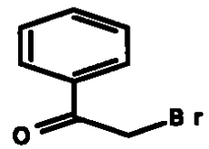
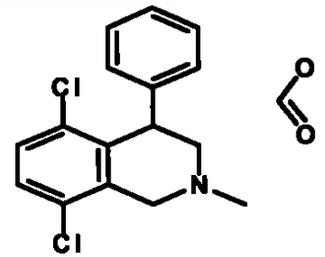
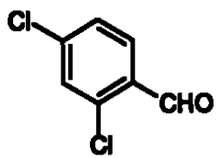
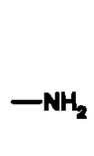
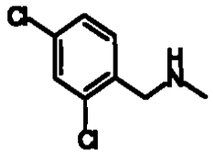
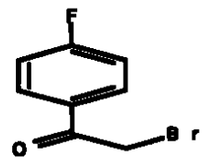
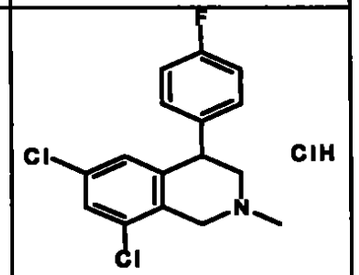
Los compuestos de los Ejemplos 100 a 111 se preparan partiendo de los componentes de amina y bromo-cetona, que se muestran en la Tabla 3, por analogía a la ruta de síntesis mostrada en el Ejemplo 1 (alquilación del componente de amina por el componente de bromo-cetona, reducción subsiguiente con $NaBH_4$ y ciclización final mediada por H_2SO_4). Las resultantes tetrahidro-isoquinolinas se pueden convertir en las correspondientes sales de una manera conocida por un especialista experto.

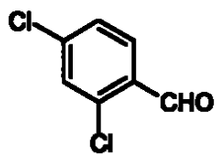
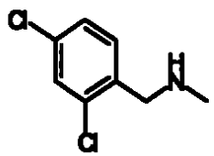
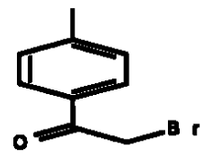
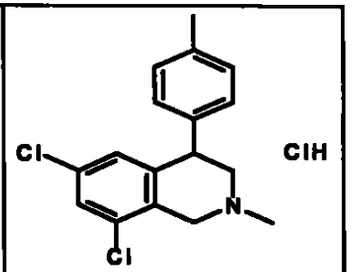
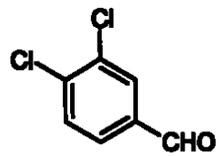
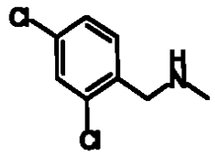
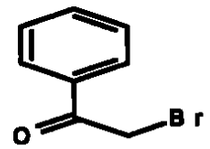
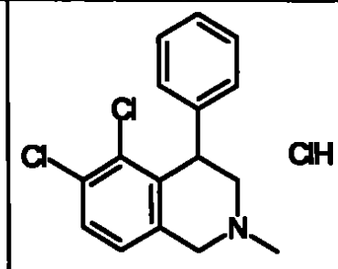
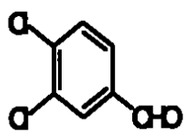
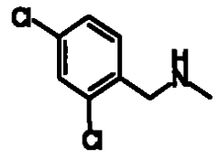
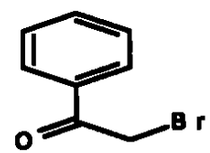
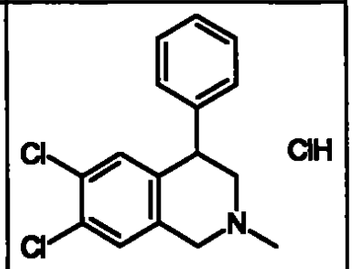
286

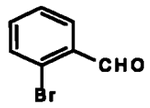
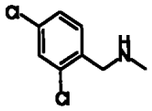
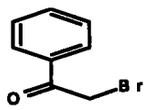
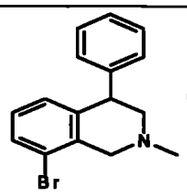
Tabla 3:

Ejemplo Nº	Aldehído aromático	Amina alifática	Componente de amina	Componente de bromo-cetona	Compuesto del Ejemplo
99		—NH_2			
100		—NH_2			

101					
102					
103					

104					
105					
106					

107		—NH_2			
108		—NH_2			
109		—NH_2			

110					

*) Síntesis descrita en la cita de: Lang y colaboradores, documento DOS 24 36 263

Prescripción general de trabajo para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 111 a 124:

0,358 mmol de los ácidos que se enumeran en la Tabla 4 se disuelven en 1 ml de DMF y se añaden 0,221 ml (1,30 mmol) de diisopropil-etil-amina. A 0°C se añade gota a gota una solución de 128 mg (0,390 mmol) de TOTU en 1 ml de DMF. Después de mezclar con una solución a base de 100 mg (0,325 mmol) del componente de amina, que se enumera en la Tabla 4, en 2 ml de DMF, se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, se separa por filtración de los componentes no disueltos y se continúa lavando con 20 ml de acetato de etilo. El material filtrado se lava dos veces con una solución saturada de $NaHCO_3$, seguido por una solución de NaCl al 5 %, se seca y se concentra.

Los productos brutos obtenidos, que todavía contienen grupos protectores Boc, se desprotegen sin purificación adicional (véase más abajo: prescripción general de trabajo para la disociación de los grupos protectores Boc). En el caso de los componentes que no están protegidos con Boc, se purifica por una HPLC preparativa después del tratamiento, con lo cual se obtienen los compuestos de los Ejemplos deseados en forma de los trifluoroacetatos.

Prescripción general de trabajo para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 125 a 147:

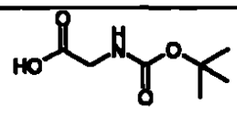
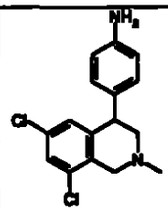
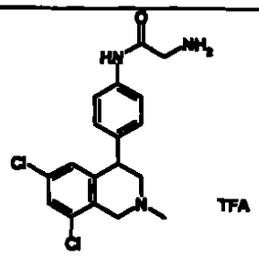
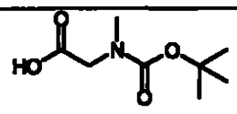
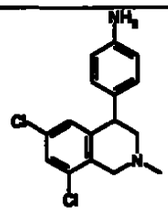
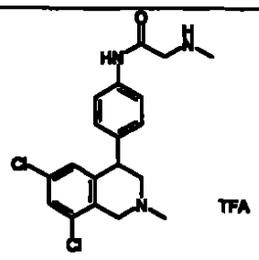
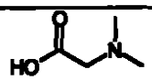
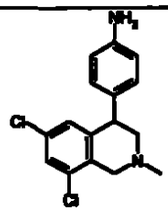
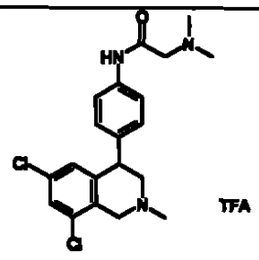
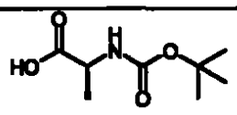
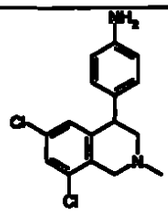
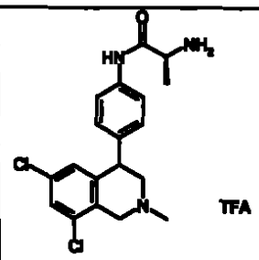
0,358 mmol de los ácidos que se enumeran en la Tabla 4 se disuelven en 1 ml de DMF y se añaden 0,221 ml (1,30 mmol) de diisopropil-etil-amina. A 0°C se mezcla con 151 mg (0,975 mmol) de dietil-carbodiimida, una solución de 132 mg (0,975 mmol) de HOBt en 1 ml de DMF, así como 20 mg (0,162 mmol) de DMAP. Después de haber añadido gota a gota una solución del componente de amina, que se enumera en la Tabla 4, en 2 ml de DMF, se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Para el tratamiento, se separa por filtración de los componentes no disueltos y se continúa lavando con 20 ml de acetato de etilo. El material filtrado se lava dos veces con una solución saturada de $NaHCO_3$, así como una vez con una solución al 5 % de NaCl, se seca y se concentra.

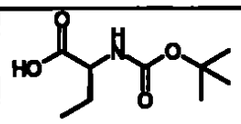
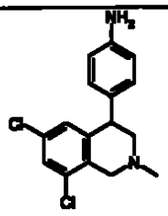
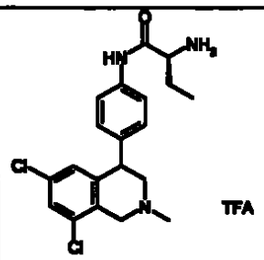
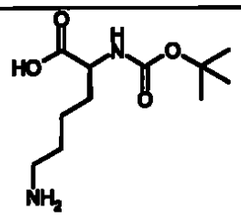
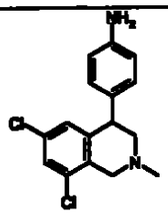
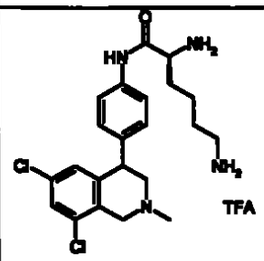
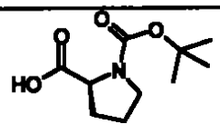
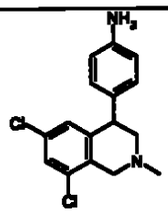
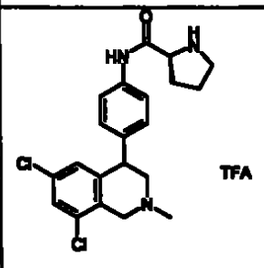
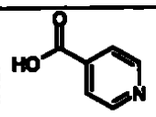
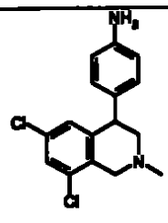
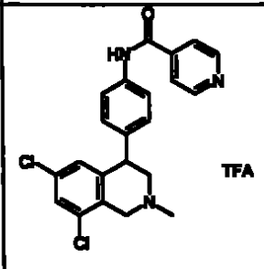
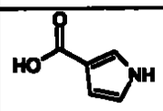
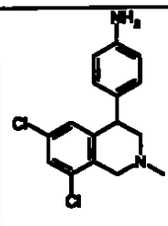
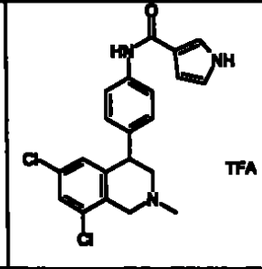
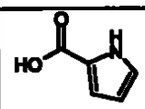
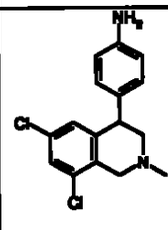
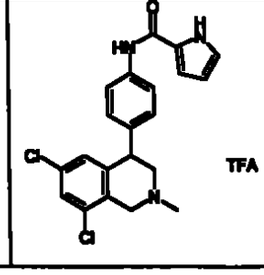
Los productos brutos obtenidos, que todavía contienen grupos protectores Boc, se desprotegen sin purificación adicional (véase más abajo: prescripción general de trabajo para la disociación de los grupos protectores Boc). En el caso de los componentes que no están protegidos con Boc, se purifica por una HPLC preparativa después del tratamiento, con lo cual se obtienen los compuestos de los Ejemplos deseados en forma de los trifluoroacetatos.

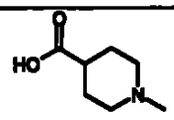
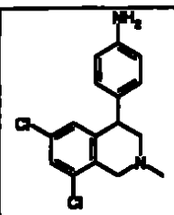
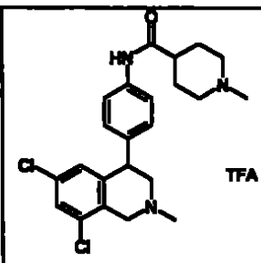
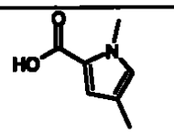
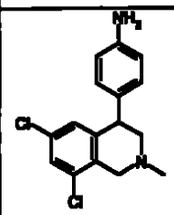
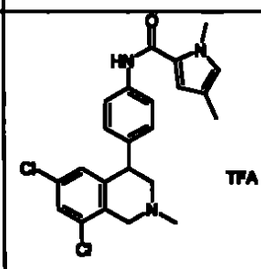
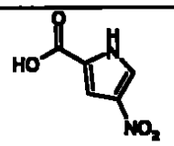
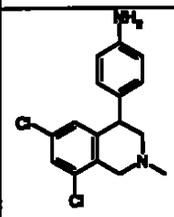
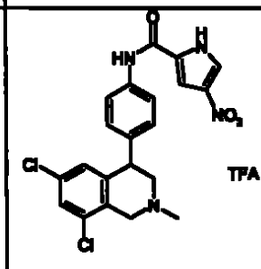
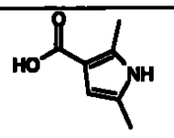
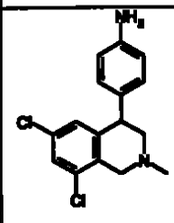
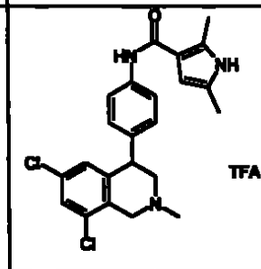
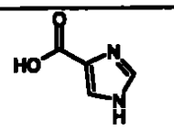
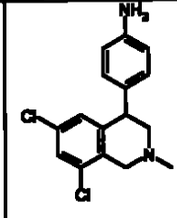
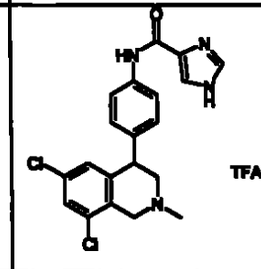
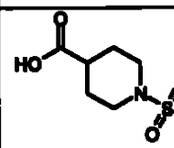
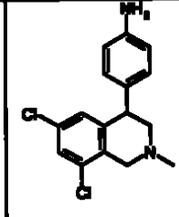
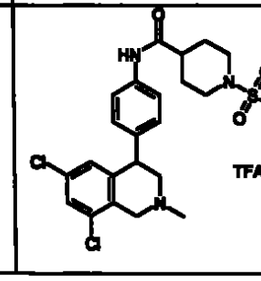
Prescripción general de trabajo para la disociación de los grupos Boc:

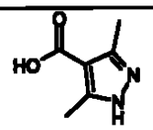
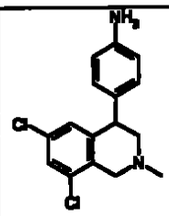
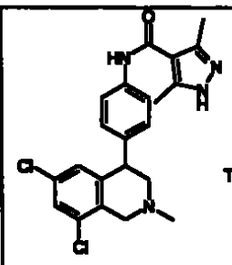
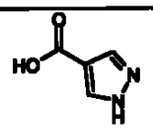
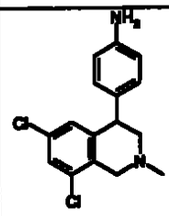
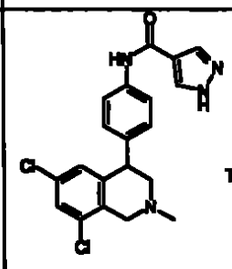
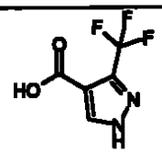
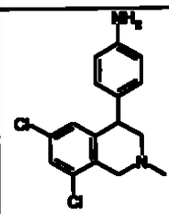
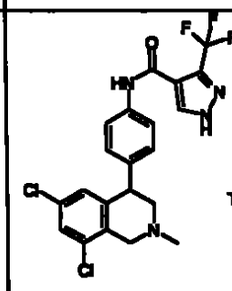
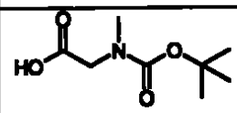
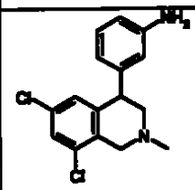
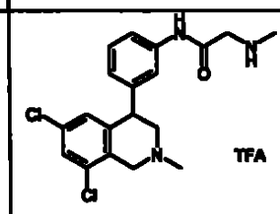
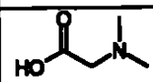
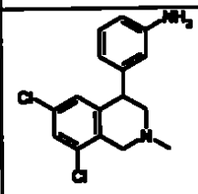
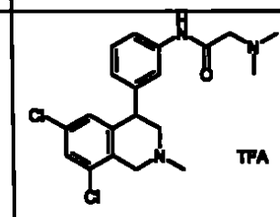
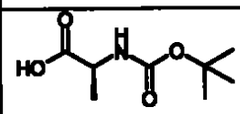
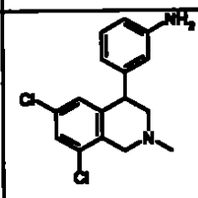
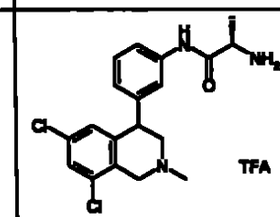
Los productos brutos obtenidos se agitan en 5 ml de una solución al 10 % de ácido trifluoroacético en diclorometano durante una hora a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose los compuestos de los Ejemplos deseados en forma de trifluoroacetatos.

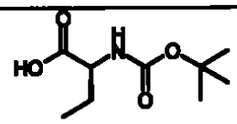
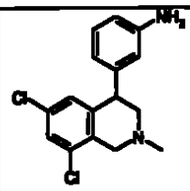
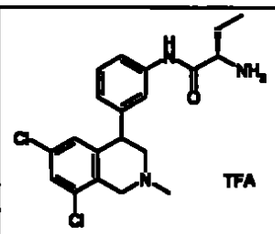
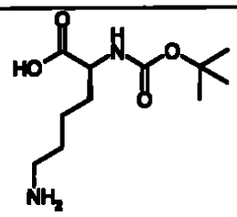
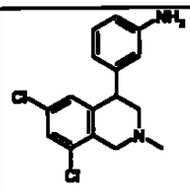
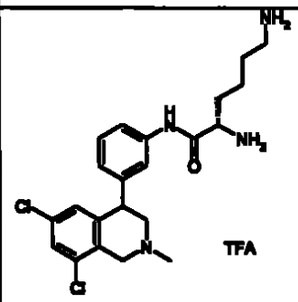
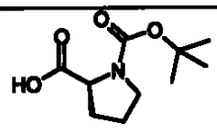
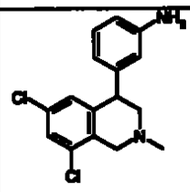
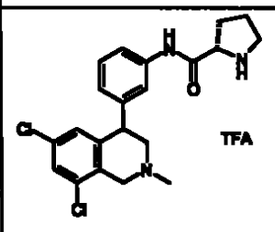
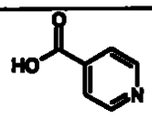
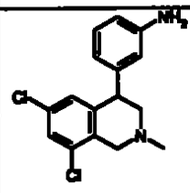
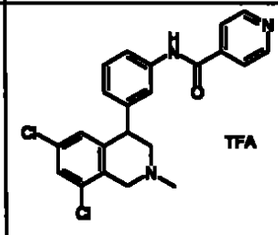
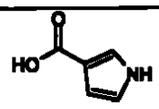
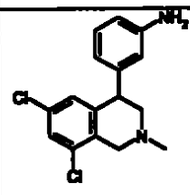
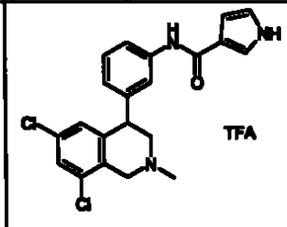
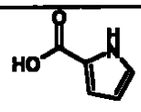
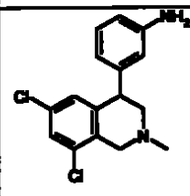
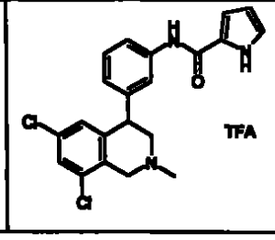
Tabla 4:

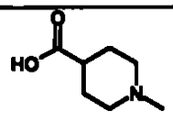
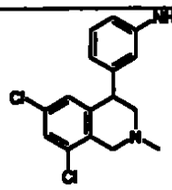
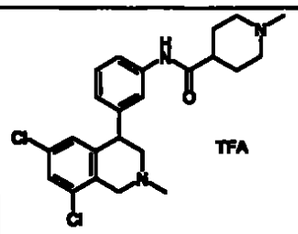
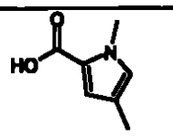
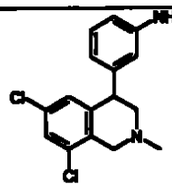
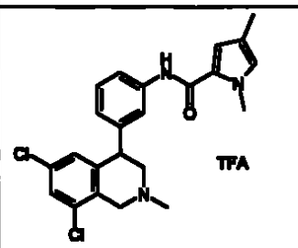
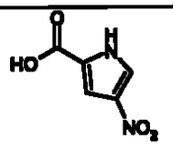
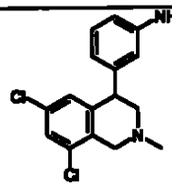
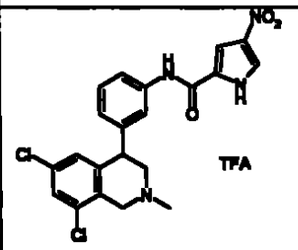
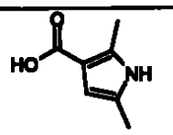
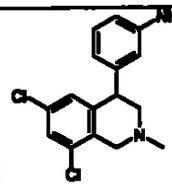
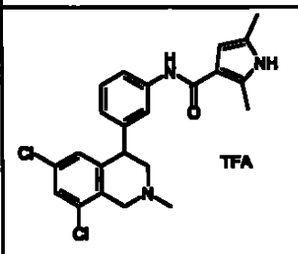
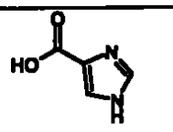
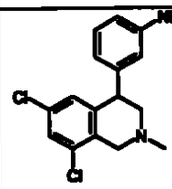
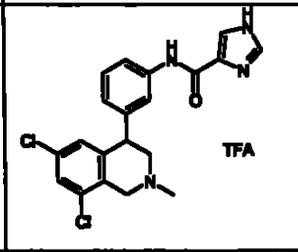
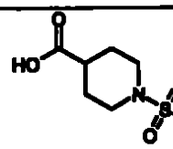
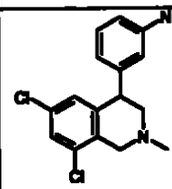
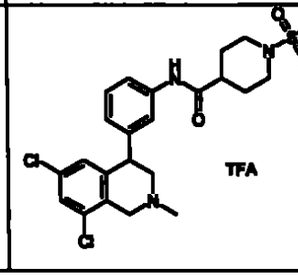
Ejemplo-Nº	Componente de ácido	Componente de Amina	Compuesto del Ejemplo
111		 Ej. 17, Int. 1	 TFA
112			 TFA
113			 TFA
114			 TFA

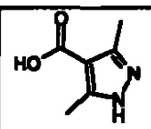
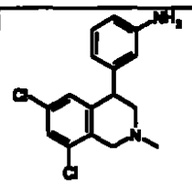
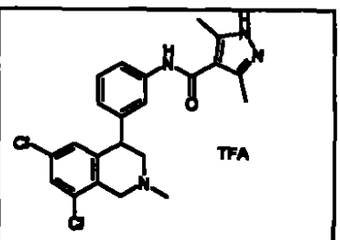
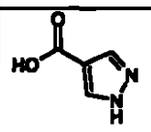
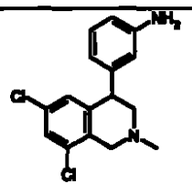
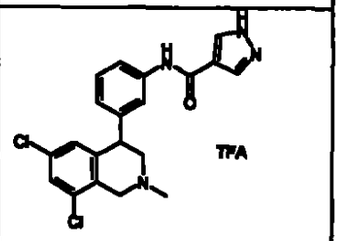
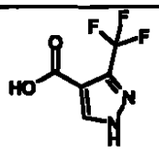
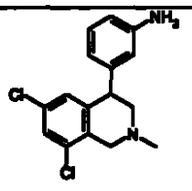
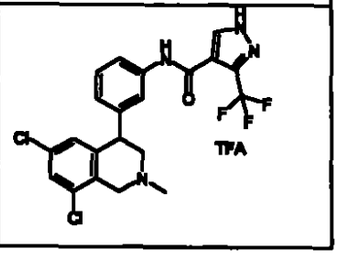
115			
116			
117			
118			
119			
120			

121			 TFA
122			 TFA
123			 TFA
124			 TFA
125			 TFA
126			 TFA

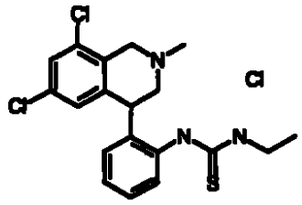
127			 TFA
128			 TFA
129			 TFA
130		 Ej. 35	 TFA
131			 TFA
132			 TFA

133			
134			
135			
136			
137			
138			

139			 TFA
140			 TFA
141			 TFA
142			 TFA
143			 TFA
144			 TFA

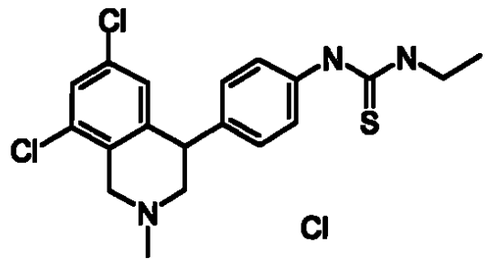
145			
146			
147			

Ejemplo 148: Hidrocloruro de 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea



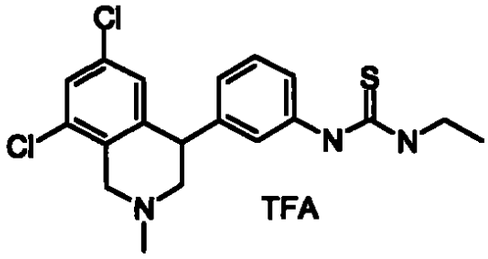
Se dispone la 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (95 mg, Ejemplo 36) en 4 ml de acetonitrilo y se añaden, con agitación, 27 mg de isotiocianato-etano. Después de haber reposado durante 15 h a la temperatura ambiente, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa. El trifluoroacetato, así obtenido, se recoge en agua y se alcaliniza con K_2CO_3. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se recoge en HCl diluido y se liofiliza, obteniéndose 36 mg del compuesto del título.

Ejemplo 149: Hidrocloruro de 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea



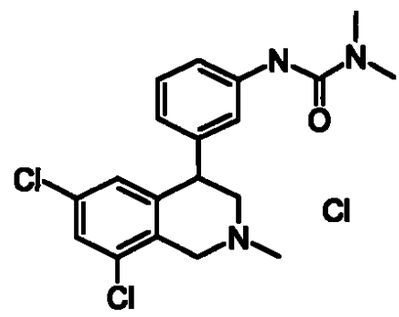
La 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (50 mg, Ejemplo 17, producto intermedio 1) se dispone en 4 ml de THF y se mezcla con isotiocianato de etilo (14 mg). Después de 2 horas, se calentó a reflujo, la solución de reacción se concentró y se calentó durante 2 h a 85°C. El producto bruto, así obtenido, se purificó por HPLC preparativa. El tratamiento ulterior del trifluoroacetato, así obtenido, como se describe en el Ejemplo 148, proporciona, después de la liofilización, 33 mg del hidrocloruro deseado.

Ejemplo 150: Trifluoroacetato de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea



La 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (50 mg, Ejemplo 35) se disuelve en 3 ml de THF y se mezcla, con agitación, con 14 mg de isotiocianato de etilo. Después de calentar durante 2 h a la temperatura de reflujo, la solución de reacción se concentra y se calienta a 85°C durante 2 horas. El producto bruto, así obtenido, se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 66 mg del compuesto del título.

Ejemplo 151: Hidrocloruro de 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea



Producto intermedio 1: Hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico

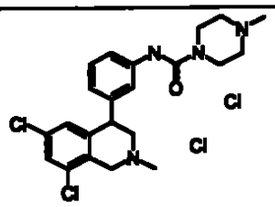
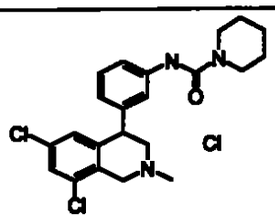
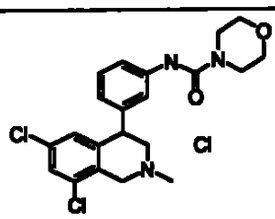
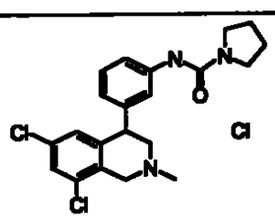
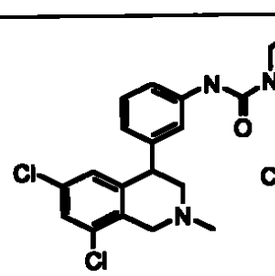
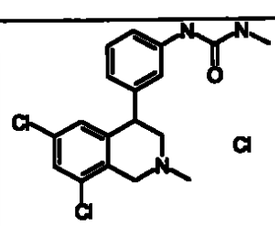
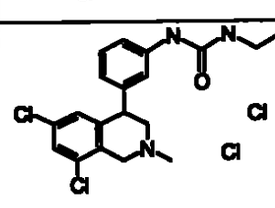
La 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (350 mg, compuesto del Ejemplo 35) se disuelve en 17,5 ml de diclorometano y se mezcla, con agitación, con 230 mg de éster 4-nitro-fenílico de ácido clorofórmico. Después de 4,5 horas se añadieron 0,1 equivalentes adicionales (23 mg) de éster 4-nitro-fenílico de ácido clorofórmico y la solución se agitó durante una noche. Para el tratamiento, el material precipitado se separa por filtración y se lava con diclorometano. El compuesto del título, así obtenido, se puede hacer reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Hidrocloruro de 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea

35 mg del hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico (producto intermedio 1) se suspenden en 3,5 ml de diclorometano y, con agitación, se añade gota a gota una solución de 3,7 mg de dimetilamina en 1 ml de diclorometano. Después de 1 hora se diluye con diclorometano y se lava con solución acuosa saturada de K_2CO_3. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con una solución saturada de K_2CO_3, se secó sobre $MgSO_4$, se seca y se concentra. El residuo se recoge en HCl diluido y se liofiliza, obteniéndose 29 mg del compuesto del título.

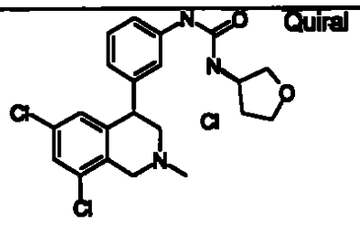
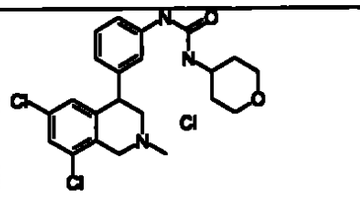
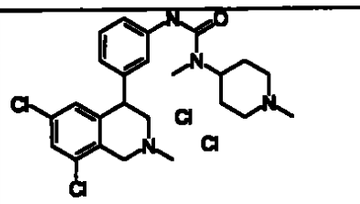
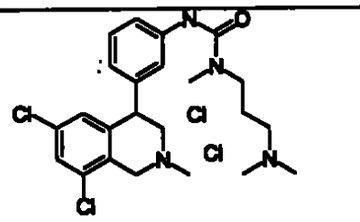
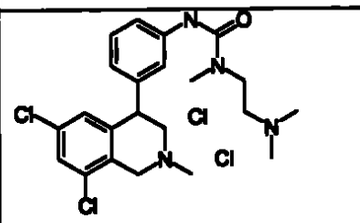
Los siguientes Ejemplos se preparan por analogía al método descrito en el Ejemplo 151 comenzando por el producto intermedio 1 y los respectivos componentes amina:

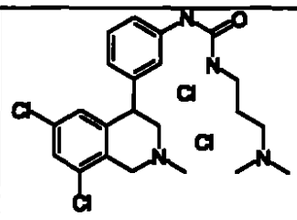
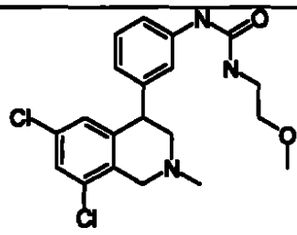
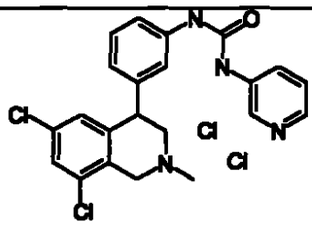
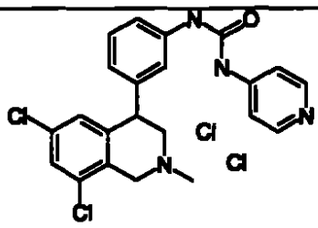
Tabla 5:

Ejemplo	Estructura
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

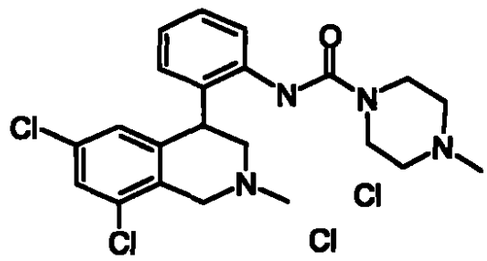
Los siguientes Ejemplos se prepararon por analogía al método descrito en el Ejemplo 151. Sin embargo, como disolvente servía THF y las reacciones se llevaron a cabo en un recipiente de reacción cerrado. En los Ejemplos 159 a 166 se requirieron temperaturas de reacción de 85°C. El compuesto del Ejemplo 167 se purificó por HPLC preparativa.

Tabla 6:

Ejemplo	Estructura
159	 Quiral
160	
161	
162	
163	

164	
165	
166	
167	

Ejemplo 168: Hidrocloruro de la [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico



Producto intermedio 1: Hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico

La 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (200 mg, compuesto del Ejemplo 36) se disuelven en 10 ml de diclorometano y, con agitación, se mezclan con 131 mg de éster 4-nitro-fenílico de ácido clorofórmico. Después de 3,5 horas,

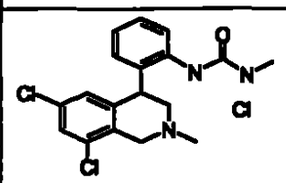
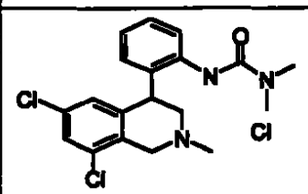
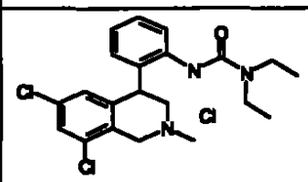
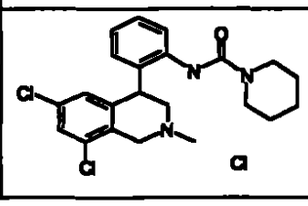
el material precipitado resultante se filtra por succión y se lava con diclorometano. El material bruto, así obtenido, se recristaliza en diclorometano, obteniéndose 159 mg del compuesto del título.

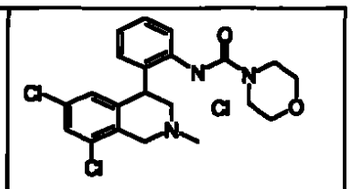
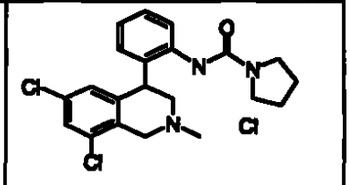
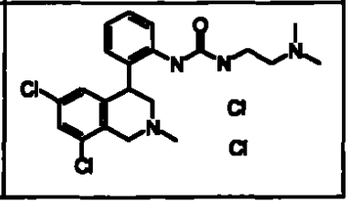
Hidrocloruro de [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico

15 mg de hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico se suspenden en 2 ml de diclorometano y se mezclan con una solución acuosa a base de 3,2 mg de 1-metil-piperazina en1 ml de diclorometano. Después de 1 hora, se diluye con diclorometano y se lava con solución acuosa de K_2CO_3. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con una solución saturada de K_2CO_3, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se recoge en HCl diluido y se liofiliza, obteniéndose 13 mg del compuesto del título.

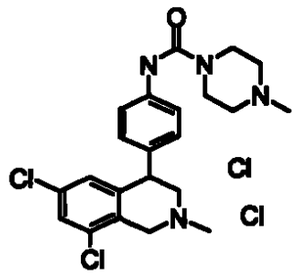
Los siguientes Ejemplos se preparan análogamente al método descrito en el Ejemplo 168:

Tabla 7:

Ejemplo	Estructura
169	
170	
171	
172	

173	
174	
175	

Ejemplo 176: Hidrocloruro de [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico



Producto intermedio 1: Hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico

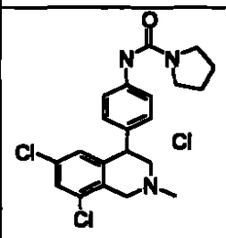
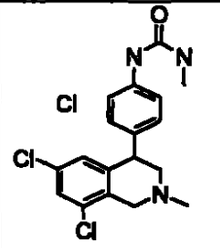
La 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (200 mg, compuesto del Ejemplo 17, producto intermedio 1) se disuelve en 10 ml de diclorometano y, con agitación, se mezcla con 131 mg de éster 4-nitro-fenílico de ácido clorofórmico. Después de 4,5 horas, el material precipitado resultante se filtra por succión y se lava con diclorometano. El material bruto, así obtenido, se recristalizó dos veces en diclorometano, obteniéndose 254 mg del compuesto del título.

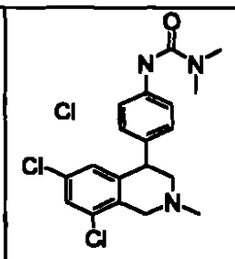
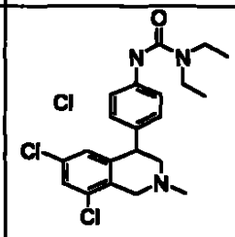
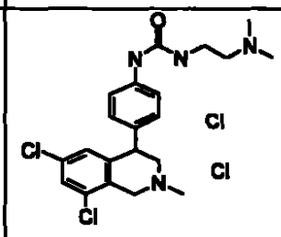
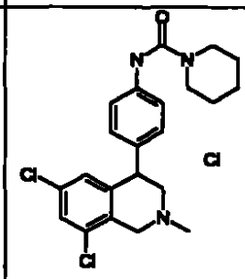
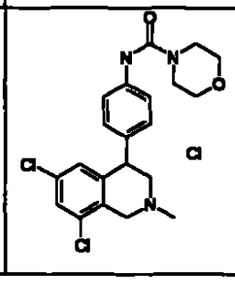
Hidrocloruro de [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico

15 mg de hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico se suspenden en 2 ml de diclorometano y se mezclan con una solución acuosa a base de 3,2 mg de 1-metil-piperazina en1 ml de diclorometano. Después de agitar durante 5 horas y de reposar durante una noche, se diluye con diclorometano y se lava con solución acuosa de K_2CO_3. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con una solución saturada de K_2CO_3, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se recoge en HCl diluido y se liofiliza, obteniéndose 13 mg del compuesto del título.

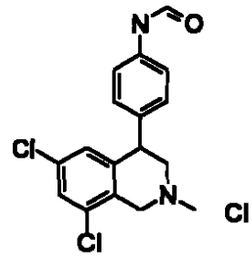
Los siguientes Ejemplos se preparan por analogía al método descrito en el Ejemplo 176:

Tabla 8:

Ejemplo	Estructura
177	
178	

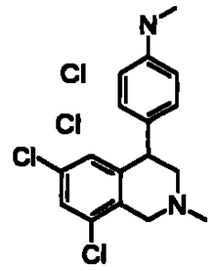
179	
180	
181	
182	
183	

Ejemplo 184: Hidrocloruro de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida



La 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amida (200 mg, compuesto del Ejemplo 17, producto intermedio 1) se disuelve en 1 ml de ácido fórmico y se calienta durante 15 min a la temperatura de reflujo. Después de haber reposado durante una noche, la tanda se añadió a una mezcla de hielo y agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. El residuo se recoge diclorometano y se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las fases se separan y las acuosas se extraen todavía tres veces con diclorometano. El secado de las fases orgánicas ($MgSO_4$) y la separación por destilación del disolvente proporciona 167 mg de un producto bruto. 10 mg se disuelven en HCl diluido y se liofilizan, obteniéndose 11 mg del compuesto del título.

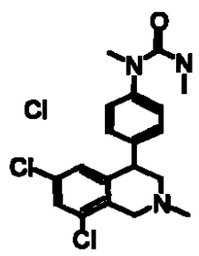
Ejemplo 185: Hidrocloruro de [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina



N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida (150 mg, compuesto del Ejemplo 184) se disuelven en 2,5 ml de THF y a 50°C, bajo argón, se añade gota a gota a una solución a base de 0,45 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio/THF en 2,5 ml de THF. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de haber reposado durante una noche a 50°C, se añaden otros 0,22 ml de una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M y se calienta a la temperatura de reflujo durante otra hora. Para el tratamiento el disolvente se elimina y el residuo se reparte entre diclorometano y HCl acuoso. Las fases se separan y las acuosas se extraen tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. La purificación ulterior se efectúa por HPLC preparativa. El producto, así

obtenido, se recoge en solución de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. El secado de la fase orgánica con $MgSO_4$ proporciona 80 mg de la base libre. 10 mg se recogen en HCl diluido y se liofilizan, obteniéndose 10 mg del compuesto del título.

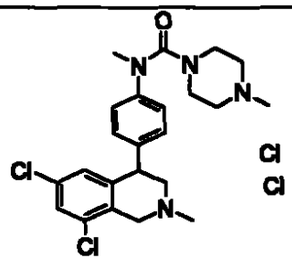
Ejemplo 186: Hidrocloruro de 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea

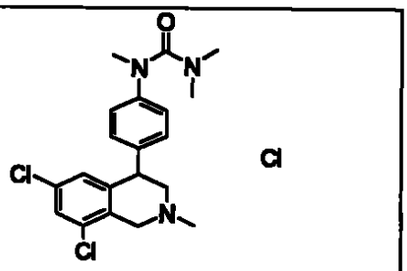
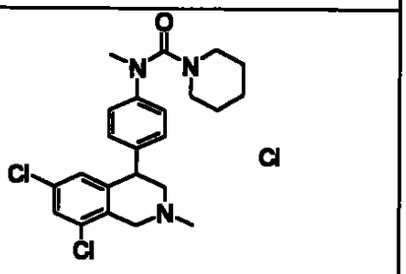
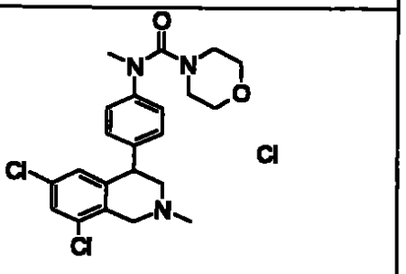
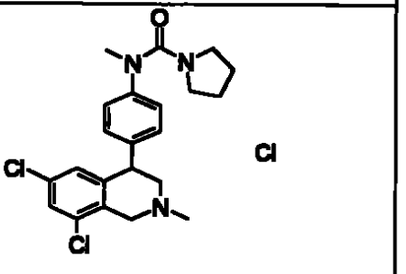
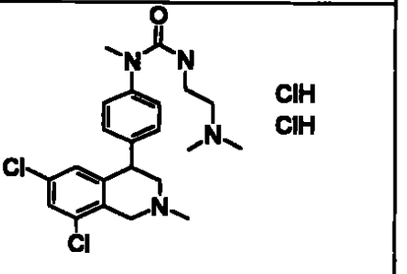
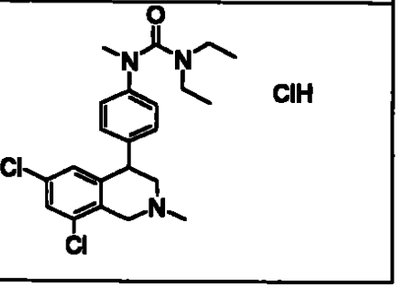


El compuesto del título se obtiene según el método descrito en el Ejemplo 151, comenzando con [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina (Ejemplo 185), cloroformiato de 4-nitro-fenilo y metil-amina (20 µl, 2 M en THF), obteniéndose 9 mg del hidrocloruro deseado.

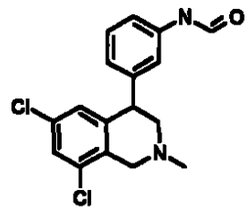
Los siguientes compuestos se prepararon por analogía al Ejemplo 186, comenzando con [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina (Ejemplo 185), cloroformiato de 4-nitro-fenilo y los correspondientes componentes amino.

Tabla 9:

Ejemplo	Estructura
187	

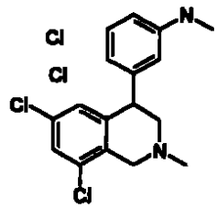
188	
189	
190	
191	
192	 ClH ClH
193	 ClH

Ejemplo 194: N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida



La 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (600 mg, compuesto del Ejemplo 35) se disuelve en 2,4 ml de ácido fórmico y se calienta durante 15 min a la temperatura de reflujo. Después de haber reposado durante una noche, la tanda se añade a una mezcla de hielo y agua y una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran, obteniéndose 588 mg del compuesto del título.

Ejemplo 195: Hidrocloruro de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina

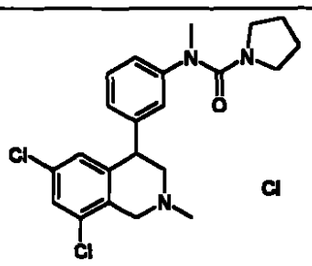
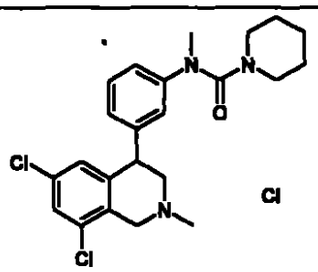
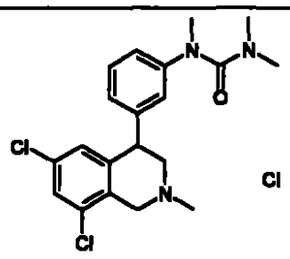
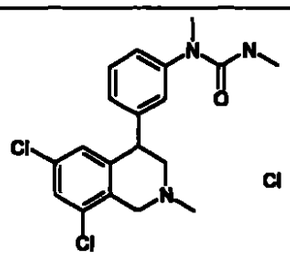
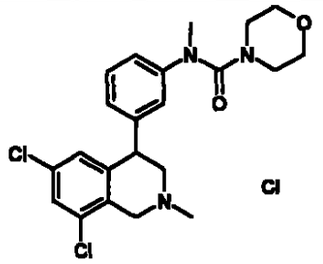


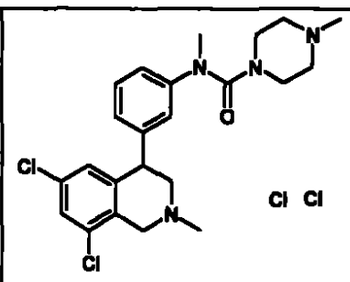
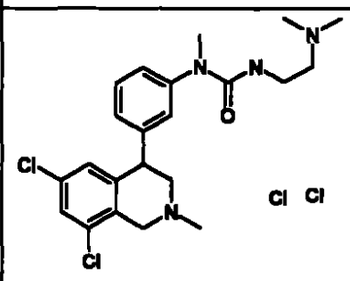
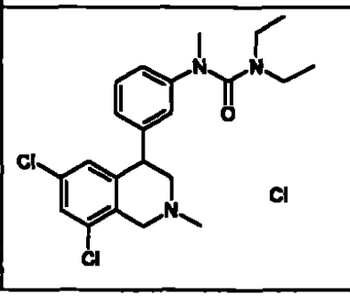
N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida (588 mg, compuesto del Ejemplo 194) se disuelve en 10 ml de THF y, a 50°C bajo argón, se añade a una solución a base de 1,8 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de haber reposado durante una noche a 50°C, se añaden otros 2 ml de una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M y se calienta a la temperatura de reflujo durante otros 30 min. Para el tratamiento se mezcla con hielo y la fase acuosa se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. La purificación ulterior se efectúa por HPLC preparativa. El producto, así obtenido, se recoge en solución de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. El secado de la fase orgánica con $MgSO_4$ proporciona 270 mg de la base libre. 45 mg se recogen en HCl diluido y se liofilizan, obteniéndose 45 mg del compuesto del título.

Según el método descrito en el Ejemplo 151 se pueden preparar los siguientes compuestos de los Ejemplos, comenzando con [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-

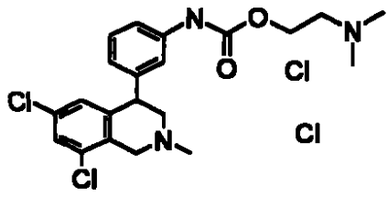
isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina (Ejemplo 195), 4-nitrocloroformiato y los correspondientes componentes amino.

Tabla 10:

Ejemplo	Estructura
196	
197	
198	
199	
200	

201	
202	
203	

Ejemplo 204: Hidrocloruro del éster 2-dimetil-amino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico

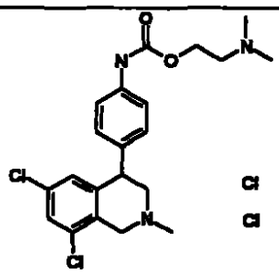
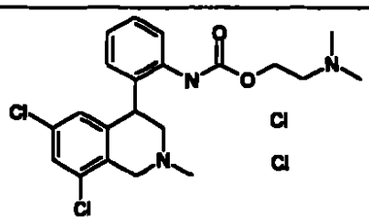


Mediando agitación y bajo una atmósfera de argón, 15 mg de hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico (compuesto del Ejemplo 151, producto intermedio 1) se suspenden en 1,5 ml de diclorometano y se mezclan con una solución de 3 mg de 2-dimetilamino-etanol en 0,5 ml de diclorometano, y se agita durante 6 horas. Después de haber reposado durante una noche se añaden agua, diclorometano y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase en diclorometano se lava tres veces con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca sobre

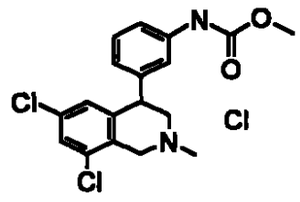
$MgSO_4$ y el disolvente se elimina en vacío. El producto bruto, así obtenido, se purifica por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se concentran y se reparten entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separa, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se recoge en HCl diluido y se liofiliza, obteniéndose 5 mg del compuesto del título.

De manera análoga se preparan los correspondientes isómeros hidrocloruro de éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico e hidrocloruro de éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico comenzado por hidrocloruro de éster 4-nitro-fenílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico e hidrocloruro de éster 4-nitro-fenílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico.

Tabla 11:

Ejemplo	Estructura
205	
206	

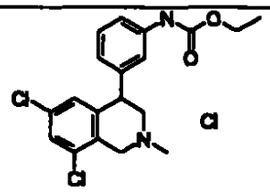
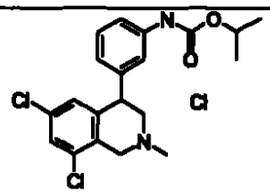
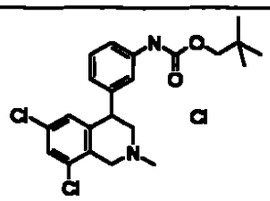
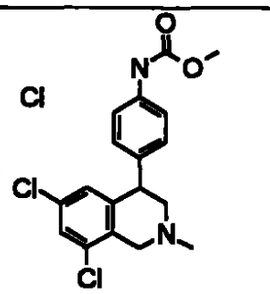
Ejemplo 207: Hidrocloruro del éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico

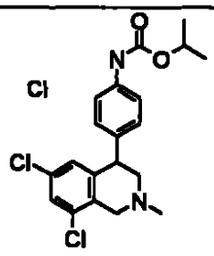
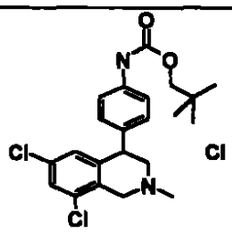
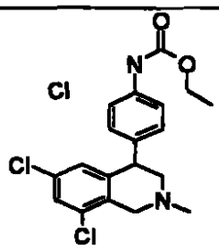


Mediando agitación y bajo una atmósfera de argón se disponen 15 mg de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina (Ejemplo 35) en 1,5 ml de diclorometano y se mezcla con una solución de 4,6 mg de cloroformiato de metilo en 0,5 ml de diclorometano. Después de haber agitado durante 6 horas y reposado durante una noche, se añaden otros 2,3 mg de cloroformiato de metilo y se agita durante 5 horas. Para el tratamiento se libera del disolvente, el residuo se recoge en HCl diluido y se liofiliza, obteniéndose 20 mg del compuesto del título.

De manera análoga se pueden preparar los siguientes carbamatos comenzando a partir de las correspondientes anilinas 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina y 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina.

Tabla 12:

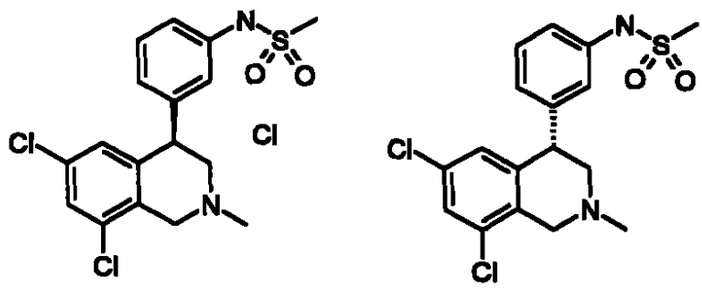
Ejemplo	Esructura
208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	

Ejemplo

215a: (+)-hidrocloruro de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida

215b: (-)-hidrocloruro de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida



96 mg de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida racémica (véase el Ejemplo 83) se separan en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

Columna quiral: Chiralpak AD 250 x 50 mm; 20 µ;

Disolvente: mezcla de heptano, etanol y metanol: 10:1:1;

Caudal: 50 ml/min

Los enantiómeros obtenidos se disuelven en HCl diluido y se liofilizan, obteniéndose en cada caso 37 mg de los compuestos del título 215a y 215b. La pureza de los enantiómeros se determina por una HPLC quiral.

Columna quiral: Chiralpak AD-H/31 250 x 4,6 mm;

disolvente: mezcla de heptano, etanol y metanol 10:1:1;

caudal: 1 ml/min:

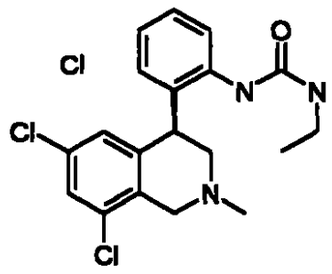
R_t (primer enantiómero en eluirse): 6,84 min, 100 % ee;

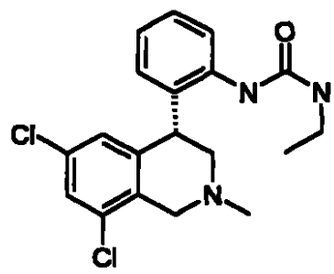
R_t (segundo enantiómero en eluirse): 8,02 min, 100 % ee.

Ejemplo

216a: (+)-hidrocloruro de 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea

216b: (-)-hidrocloruro de 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea





316 mg de 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea (compuesto del Ejemplo 80) se separan en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

Columna quiral: Chiralpak OD 250 x 50 mm; 20 µ;

Disolvente: mezcla de heptano, etanol e iso-propanol: 50:2:1; 0,3% de dietilamina

Caudal: 50 ml/min

Los enantiómeros se someten por separado a otra purificación por una HPLC preparativa. Los productos obtenidos se reparten entre solución saturada de $NaHCO_3$ y acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca con $MgSO_4$ y se libera del disolvente. La disolución de los residuos en HCl diluido y la liofilización proporcionan 37 mg de los enantiómeros que eluyen primero y 58 mg de los enantiómeros que eluyen en segundo lugar. La pureza de los enantiómeros se determina por una HPLC analítica.

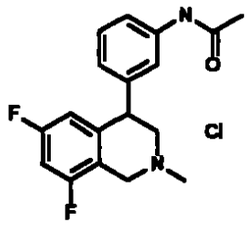
Columna quiral: Chiralpak OD-20, 250 x 4,6 mm;

disolvente: mezcla de heptano, etanol e isopropanol 50:2:1 (0,3% de dietilamina);

caudal: 1 ml/min:

R_t (*primer enantiómero en eluirse*) = 9,22 *min*, 100 % ee;
R_t (segundo enantiómero en eluirse) = 9,96 min, 98 % ee.

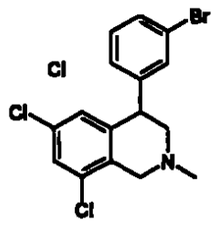
Ejemplo 217: Hidrocloruro de N-[3-(6,8-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida:



Producto intermedio 1: 2,4-difluoro-bencil-metil-amina
Comenzando por 2,4-difluoro-benzaldehído se puede preparar, de una manera conocida por el especialista 2,4-difluorobenzaldehído (véase el Ejemplo 1, producto intermedio 1).

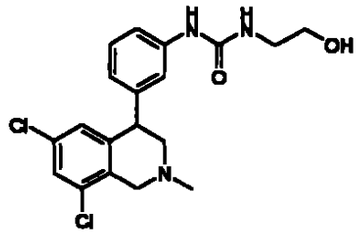
Hidrocloruro de N-[3-(6,8-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
Partiendo de N-(3-acetil-fenil)-acetamida y 2,4-difluoro-bencil-metil-amina (producto intermedio 1) se puede preparar el compuesto del título, siguiendo la vía de síntesis descrita en el Ejemplo 1.

Ejemplo 218: Hidrocloruro de 4-(3-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



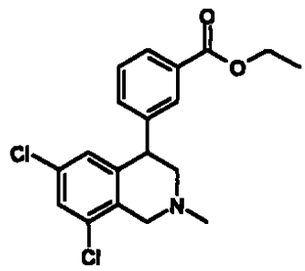
Partiendo de 2,4-dicloro-benzaldehído (véase el Ejemplo 1) y 2-bromo-1-(3-bromo-fenil)-etanona como reactivo de alquilación se puede preparar el compuesto del título siguiendo la vía de síntesis descrita en el Ejemplo 1.

Ejemplo 219: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;



509 mg (1 mmol) del hidrocloruro del éster 4-nitro-fenílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico (compuesto del Ejemplo 151, producto intermedio 1) se disuelven en 15 ml de DMF absoluta y a 0°C se mezclan con una solución de 67,2 mg (1,1 mmol) de 2-amino-etanol en 10 ml de DMF. Se agita durante tres horas a la temperatura ambiente y luego se libera del disolvente. El residuo se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae todavía dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. La cromatografía en gel de sílice (con una mezcla de diclorometano y metanol) proporciona 265 mg del compuesto del título.

Ejemplo 220: Éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;



Producto intermedio 1: El ácido 3-acetil-benzoico se prepara, de un modo conocido por el especialista, a partir de 3-acetilbenzonitrilo por saponificación del grupo nitrilo.

Producto intermedio 2: El éster etílico de ácido 3-acetil-benzoico se prepara partiendo del producto intermedio 1, de un modo conocido por el especialista.

Producto intermedio 3: El éster etílico de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico se sintetiza por analogía al método descrito en el Ejemplo 1, producto intermedio 2, partiendo del éster etílico de ácido 3-acetil-benzoico (producto intermedio 2).

ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

147) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

148) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

149) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

150) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

151) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

152) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

153) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

154) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

155) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

156) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

157) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

158) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

159) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

160) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

161) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

162) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

163) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

164) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

165) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

166) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

167) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

168) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

169) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

170) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

171) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

172) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

173) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

174) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

175) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

176) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

177) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

178) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

179) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea;

180) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

181) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

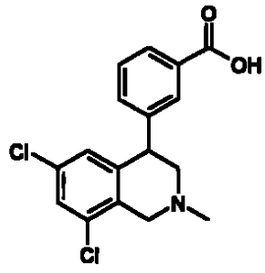
182) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

183) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

184) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

Éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico
Partiendo del éster etílico de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico (producto intermedio 3) y de 2,4-dicloro-bencil-metil-amina (Ejemplo 1, producto intermedio 1), se puede proseguir de un modo análogo a la vía de síntesis descrita en el Ejemplo 1, obteniéndose, después de la reacción de alquilación, de la reducción y de la reacción de cierre del anillo, el éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico.

Ejemplo 221: Ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

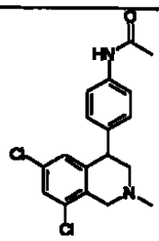
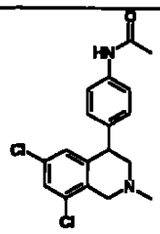
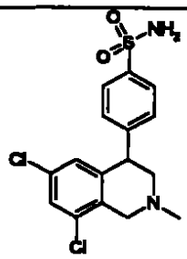
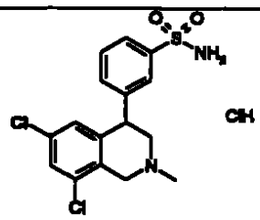
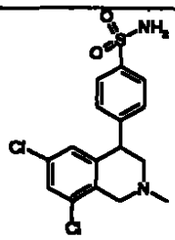
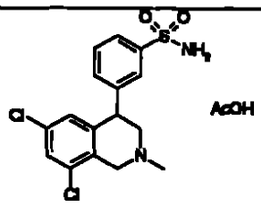


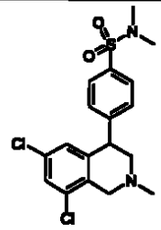
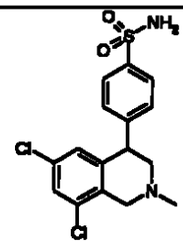
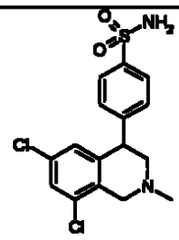
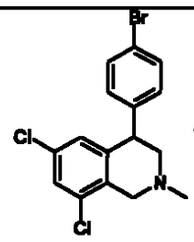
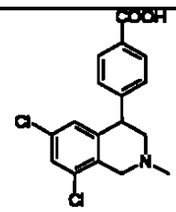
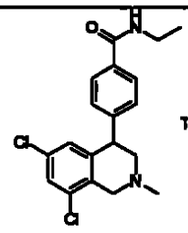
500 mg del éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico (compuesto del Ejemplo 220) se disuelven en 15 ml de metanol y se mezclan con 10 ml de KOH 2 N. Después de una hora a 50°C, se concentra en vacío y el residuo se reparte entre agua y éter. La fase acuosa se ajusta con HCl 2 N hasta un valor del pH de aproximadamente 6, y el material precipitado resultante se separa por filtración con succión. El secado proporciona 304 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

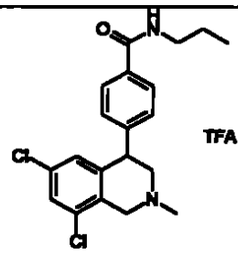
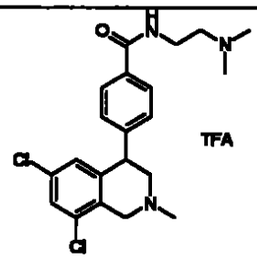
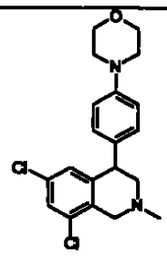
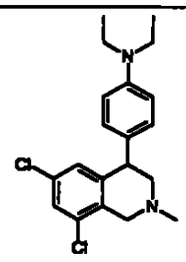
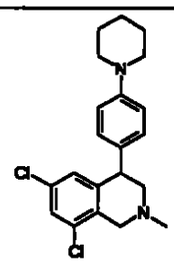
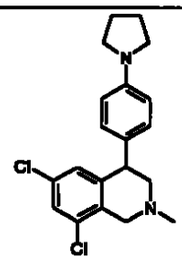
Datos analíticos para los compuestos de los Ejemplos 1 a 221:

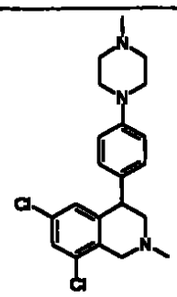
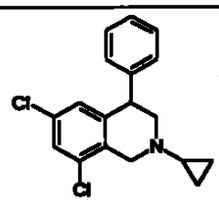
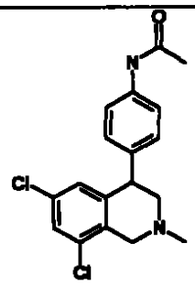
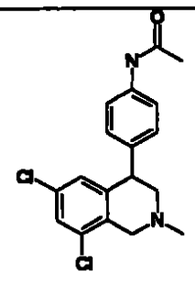
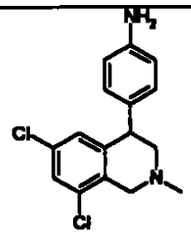
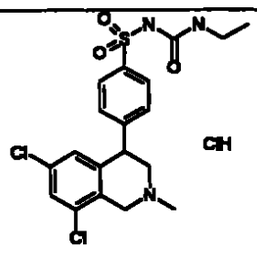
Tabla 13:

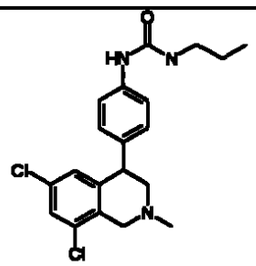
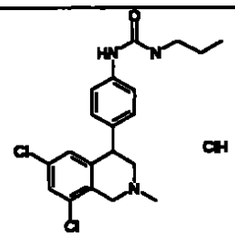
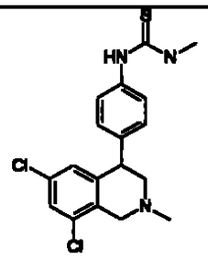
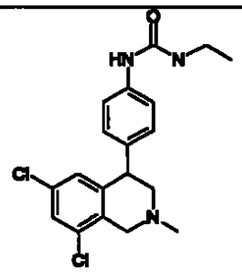
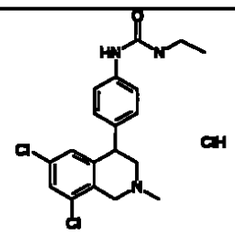
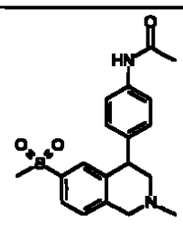
Ej.	Estructura	R_t[min]	Método	MS [M+H$^+$]	MS-Método	Observación

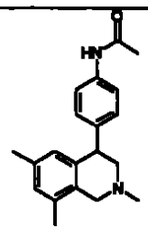
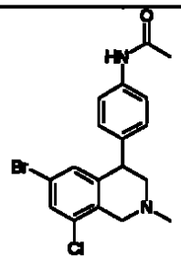
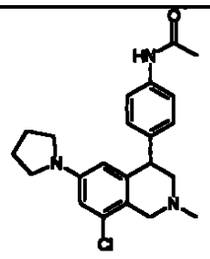
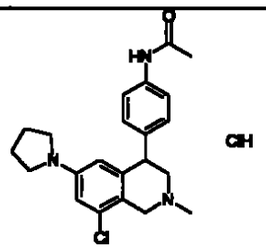
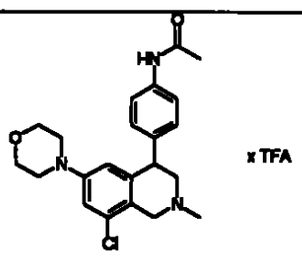
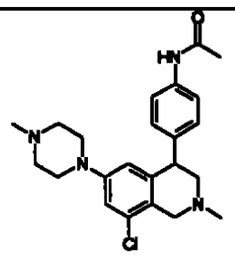
1		1,60	B	349,1/350,1/ 351,0	ESI	p.f.: 205-206 °C
1a		1,60	B	349,2/351,2	ESI	p.f.: 125 °C (descomp.)
2a		3,63	A	371,3/373,3 412,3/414,3	ESI	(+)-enantiómero
2b		3,67	A	371,3/373,3 412,3/414,3	ESI	(+)-enantiómero
2c		3,66	A	371,1/373,1 412,1/414,1	ESI	(-)-enantiómero
2d		1,56	B	371,1/373,1 412,1/414,1	ESI	(-)-enantiómero

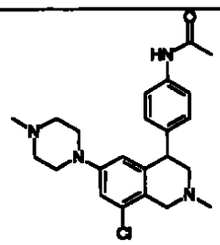
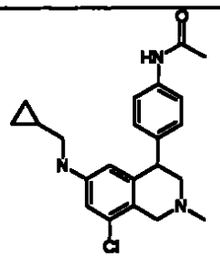
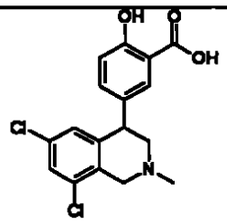
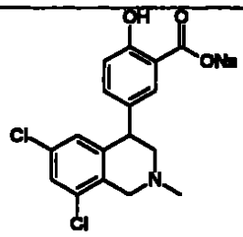
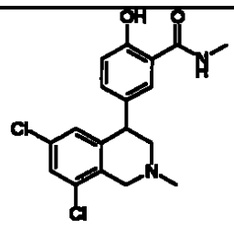
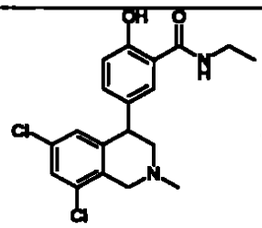
3	 ClH	4,00	A	399,1/401,1	Cl	
4a	 ClH	3,59	A	371,2/373,2 412,2/414,2	ESI	
4b	 AcOH	1,58	B	371,0/372,0/ 373,0/373,9	ESI	
5	 ClH	4,57	A	369,9/371,9/ 373,9	Cl	
6	 ClH	4,03	A	336,1/338,1	Cl	
7	 TFA	4,17	A	363,3/365,3	Cl	

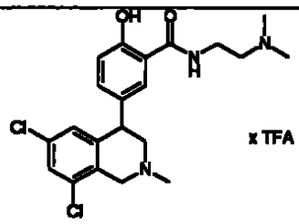
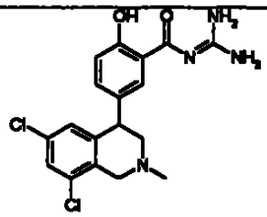
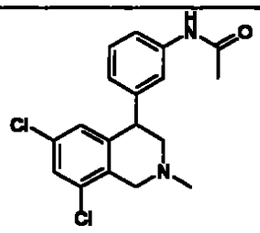
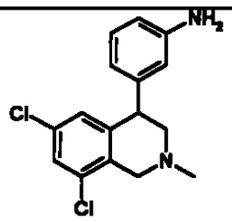
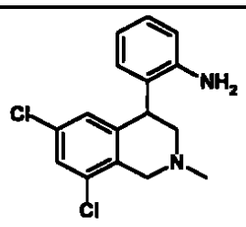
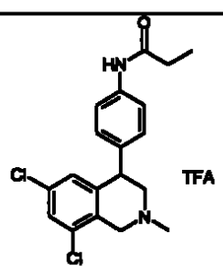
8	 TFA	1,88	B	377,3/379,3	Cl	
9	 TFA	1,45	B	406,3/408,3	Cl	
10	 TFA	4,37	A	377.1/379,1	Cl	
11	 TFA	4,05	A	363,2/365,2	ESI	
12	 TFA	3,79	A	375,2/377,2	ESI	
13	 CIH	4,92	A	361,2/363,2	ESI	

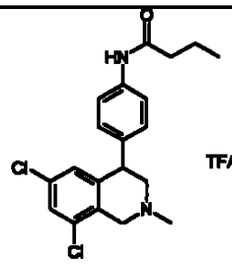
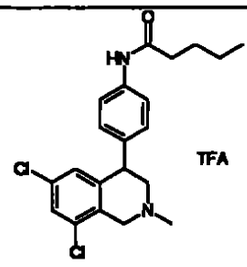
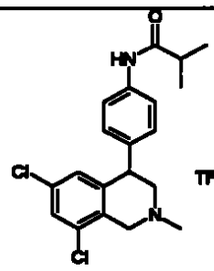
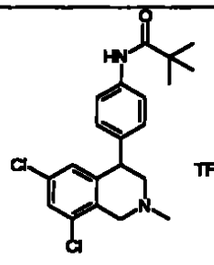
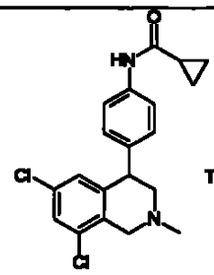
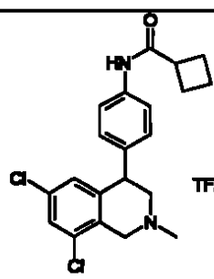
14	 TFA	4,08	A	390,2/392,2	ESI	
15	 TFA	4,80	A	318,2/320,2	CI	
16a		1,61	B	349,1/350,1/ 351,1	ESI	(-)-enantiómero
16b		1,61	B	349,1/350,1/ 351,1	ESI	(+)-enantiómero
17	 x HCl	0,91	B	307,1/309,0	ESI	
18	 CH	1,63	B	442,0/444,0	ESI	

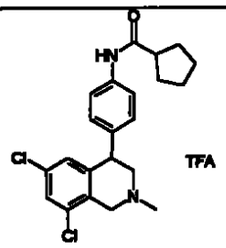
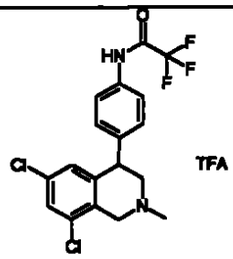
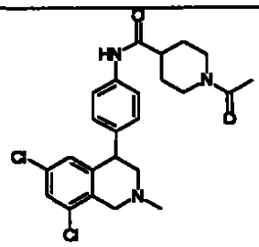
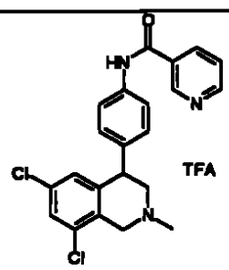
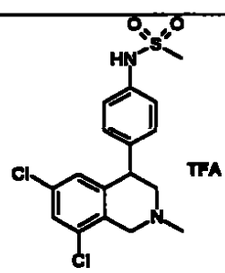
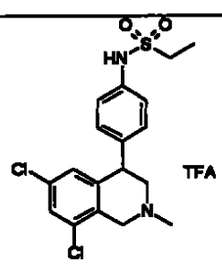
19		4,00	A	392,2/394,2	ESI	
19a		1,80	B	392,1/394,1	ESI	
20		1,67	B	380,1/382,2	ESI	
21		1,68	B	378,3/380,2	ESI	p.f.: 218-220 °C
21a		1,68	B	378,1/379,1/ 380,1	ESI	
22		0,32	B	359,1 717,3/718,3/ 719,3	ESI	

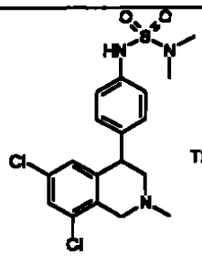
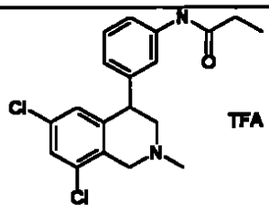
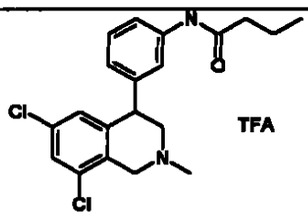
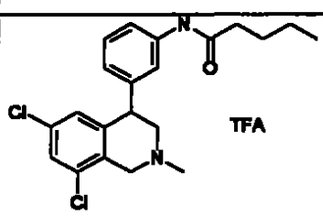
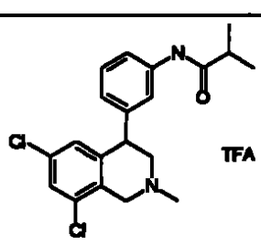
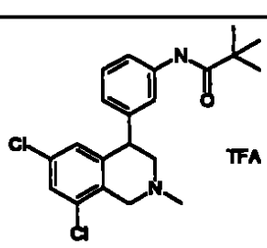
23		1,60	B	309,2/310,1	ESI	
24		1,67	B	393,0/394,0/396,0/397,0	ESI	
25		1,85	B	384,1/386,1	ESI	
25a		1,78	B	384,1/385,1/386,2	ESI	
26		1,46	B	400,1/401,2/401,2	ESI	
27		0.27	B	413,2/414,2/415,2	ESI	

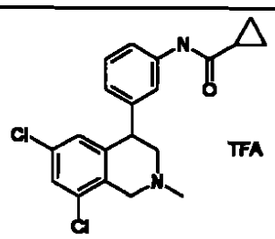
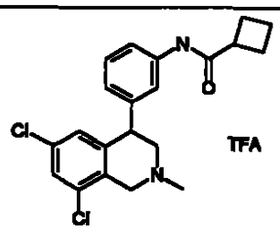
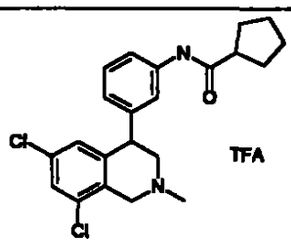
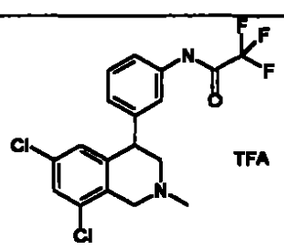
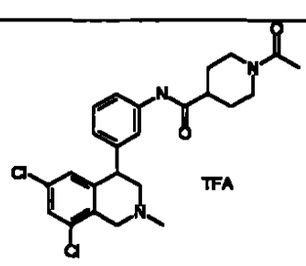
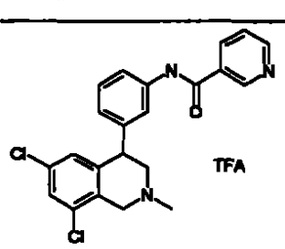
27a	 x HCl	0,25	B	413,2/414,2/ 415,2	ESI	
28	 x HCl	1,65	B	384,2/385,2 386,2	ESI	
29		1,67	B	352,0/353,0/ 354,0	ESI	
29a		1,68	B	352,0/353,0/ 354,0	ESI	
30	 TFA	1,68	B	365,1/366,1/ 367,0/368,0	ESI	
31	 TFA	1,79	B	379,1/380,1/ 381,1	ESI	

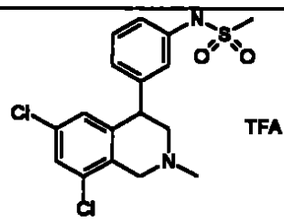
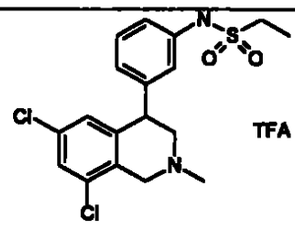
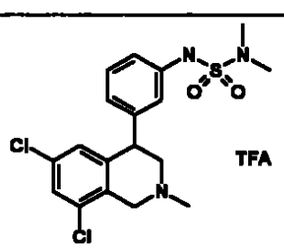
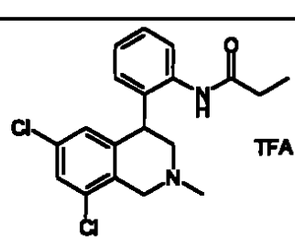
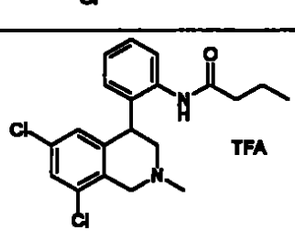
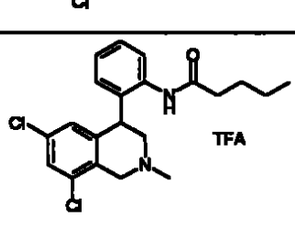
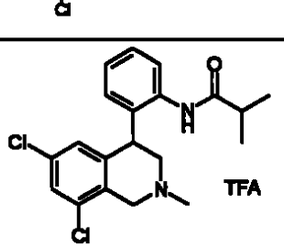
32	 x TFA	1,47	B	422,1/423,1/ 424,1/425,1	ESI	
33		1,46	B	393,1/394,1/ 395,1	ESI	
34		1,63	B	349,0/350,1/ 351,0	ESI	
35		1,17	B	307,0/308,1/ 309,1	ESI	
36		1,66	B	307,0/308,0/ 309,1	ESI	
37	 TFA	2,35	C	363,3/365,3	ESI	

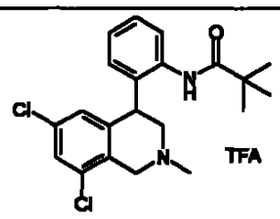
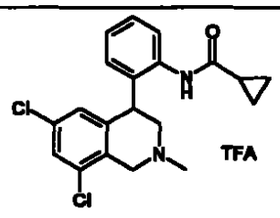
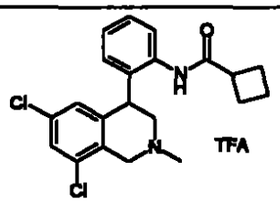
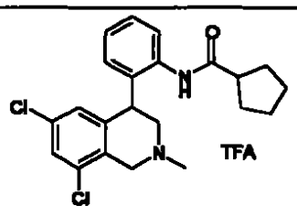
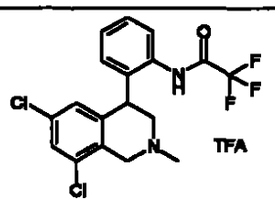
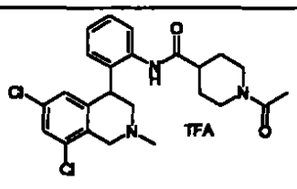
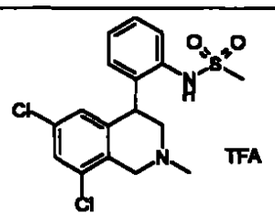
38	 TFA	2,43	C	377,3/379,3	ESI	
39	 TFA	2,49	C	391,3/393,3	ESI	
40	 TFA	2,43	C	377,3/379,3	ESI	
41	 TFA	2,48	C	391,3/393,3	ESI	
42	 TFA	2,40	C	375,3/377,3	ESI	
43	 TFA	2,45	C	389,3/391,3	ESI	

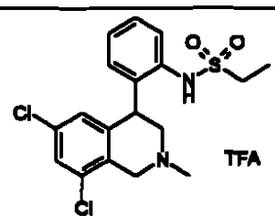
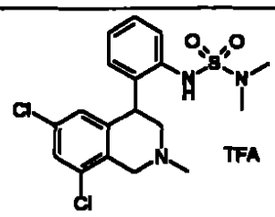
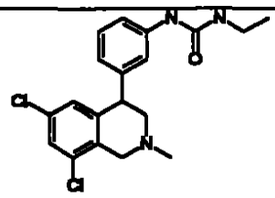
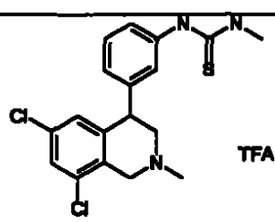
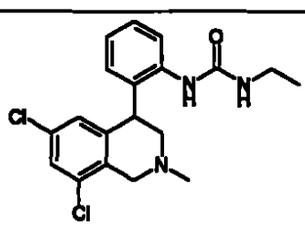
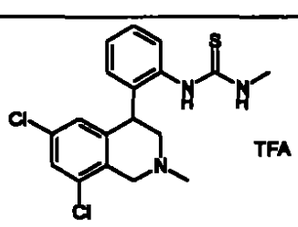
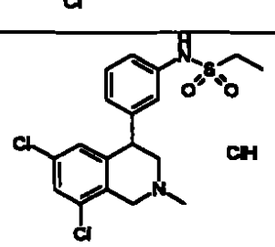
44	 TFA	2,52	C	403,4/405,4	ESI	
45	 TFA	2,49	C	403,2/404,2	ESI	
46		2,36	C	460,4/462,4	ESI	
47	 TFA	2,35	C	412,2/414,3	ESI	
48	 TFA	2,29	C	385,3/387,3	ESI	
49	 TFA	2,37	C	399,3/401,3	ESI	

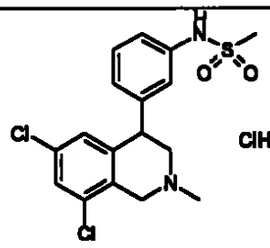
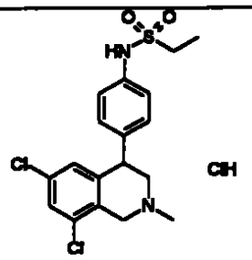
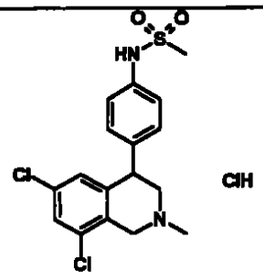
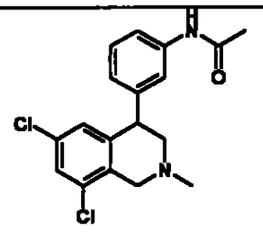
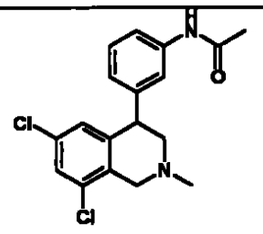
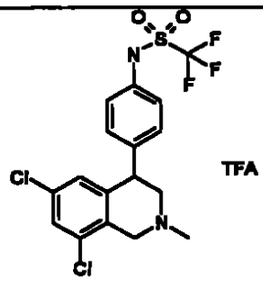
50	 TFA	2,42	C	414,4/416,4	ESI	
51	 TFA	2,37	C	363,3/365,3	ESI	
52	 TFA	2,44	C	377,3/379,3	ESI	
53	 TFA	2,51	C	391,3/393,3	ESI	
54	 TFA	2,44	C	377,3/379,3	ESI	
55	 TFA	2,49	C	391,3/393,3	ESI	

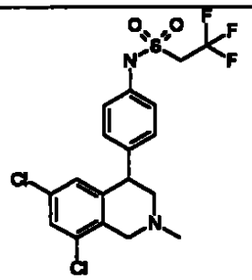
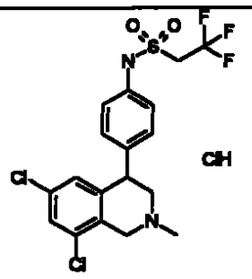
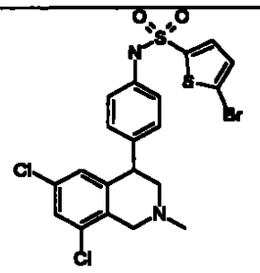
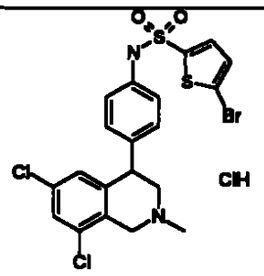
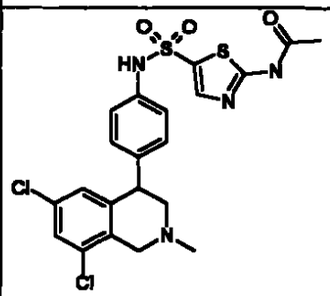
56	 TFA	2,41	C	375,3/377,3	ESI	
57	 TFA	2,47	C	389,3/391,3	ESI	
58	 TFA	2,52	C	403,4/405,4	ESI	
59	 TFA	2,48	C	403,2/404,2	ESI	
60	 TFA	2,34	C	460,4/462,4	ESI	
61	 TFA	2,36	C	412,2/414,3	ESI	

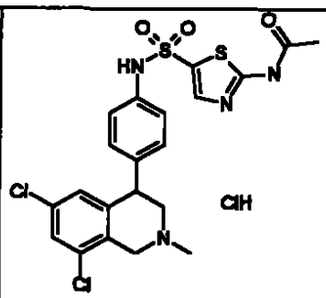
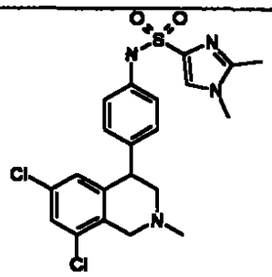
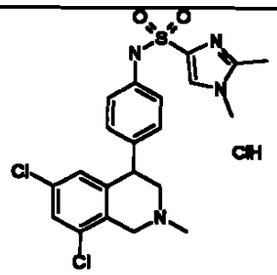
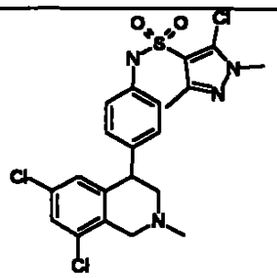
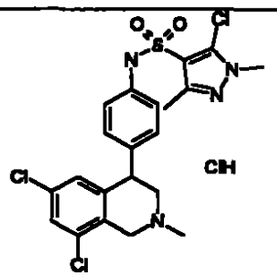
62	 TFA	2,32	C	385,3/387,3	ESI	
63	 TFA	2,38	C	399,3/401,3	ESI	
64	 TFA	2,41	C	414,4/416,4	ESI	
65	 TFA	2,30	C	363,3/365,3	ESI	
66	 TFA	2,41	C	377,3/379,3	ESI	
67	 TFA	2,52	C	391,3/393,3	ESI	
68	 TFA	2,41	C	377,3/379,3	ESI	

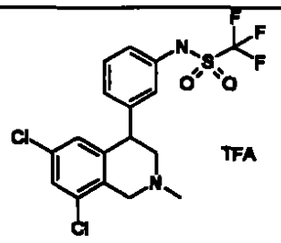
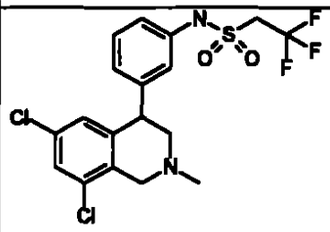
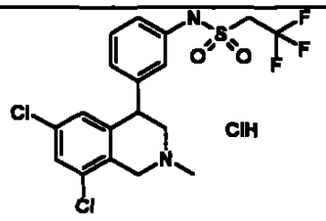
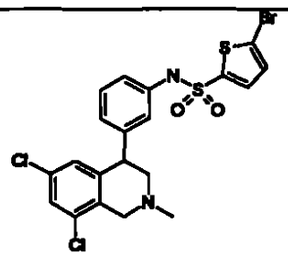
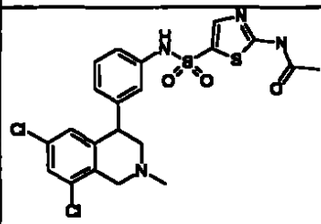
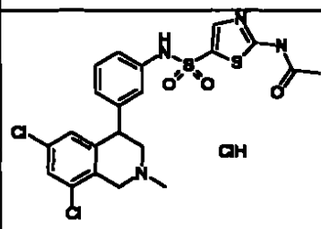
69		2,45	C	391,3/393,3	ESI	
70		2,36	C	375,3/377,3	ESI	
71		2,44	C	389,3/391,3	ESI	
72		2,51	C	403,4/405,4	ESI	
73		2,70	C	403,2/404,2	ESI	
74		2,30	C	460,4/462,4	ESI	
75		2,41	C	385,3/387,3	ESI	

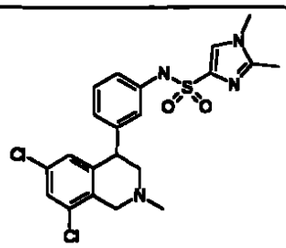
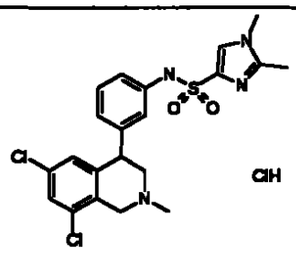
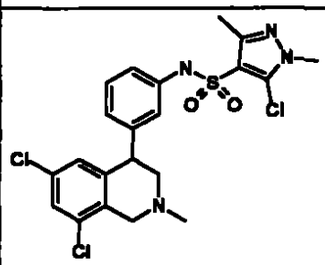
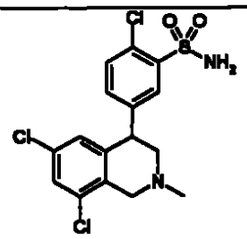
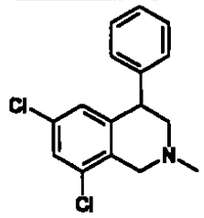
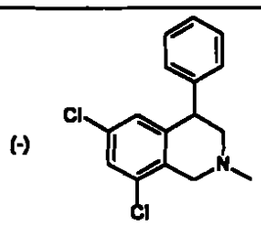
76	 TFA	2,49	C	399,3/401,3	ESI	
77	 TFA	2,55	C	414,4/416,4	ESI	
78		1,72	B	378,3/380,3	ESI	
79	 TFA	1,74	B	380,3/382,3	ESI	
80		1,75	B	378,3/380,3	ESI	
81	 TFA	1,68	B	380,3/382,3	ESI	
82	 ClH	1,71	B	399,0/400,0/ 401,0/402,0/ 403,0	ESI	

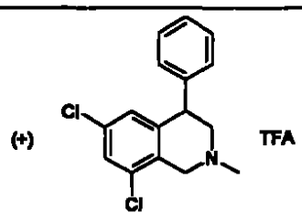
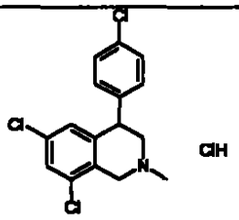
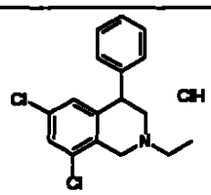
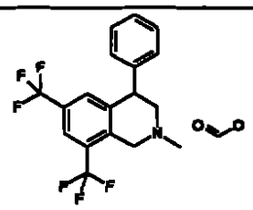
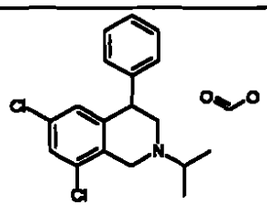
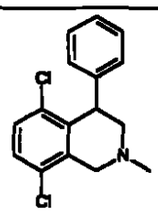
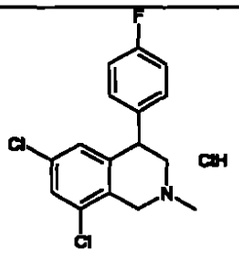
83	 ClH	1,66	B	385,0/386,0/ 387,0	ESI	
84	 ClH	1,69	B	399,0/400,0/ 401,0/402,0	ESI	
85	 ClH	1,64	B	385,0/386,0/ 387,0/388,0	ESI	
86a		1,64	B	349,3/351,3	ESI	(-)-enantiómero
86b		1,63	B	349,3/351,3	ESI	(+)-enantiómero
87	 TFA	1,97	B	439,0/441,1	ESI	

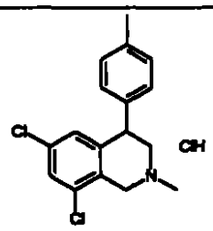
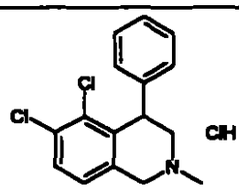
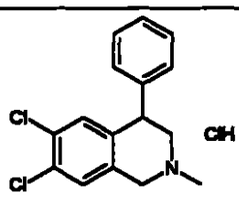
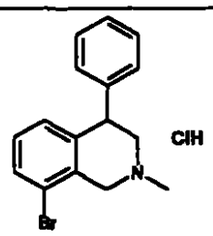
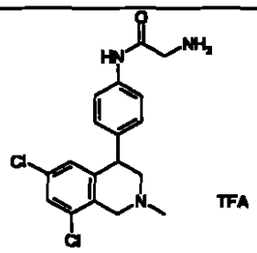
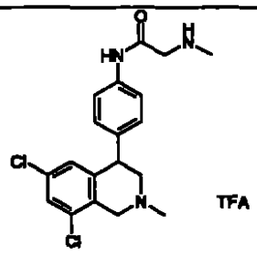
88		1,83	B	453,0/455,0	ESI	
88a		1,83	B	453,0/455,0	ESI	
89		2,01	B	531,0/533,0/ 534,9	ESI	
89a		2,02	B	531,0/533,0/ 534,9	ESI	
90		1,78	B	525,1/527,1	ESI	

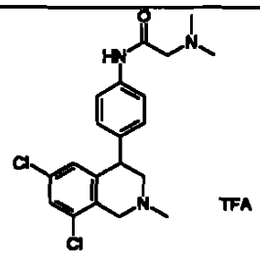
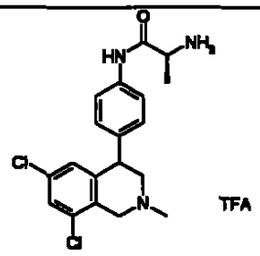
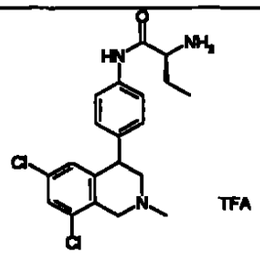
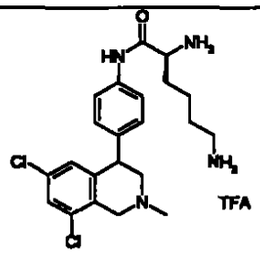
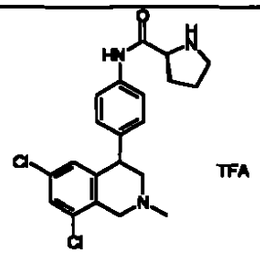
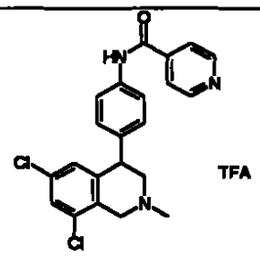
90a		1,79	B	525,1/527,1	ESI	
91		1,63	B	465,1/467,1	ESI	
91a		1,64	B	465,1/467,1	ESI	
92		1,81	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	
92a		1,82	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	

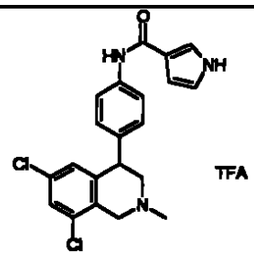
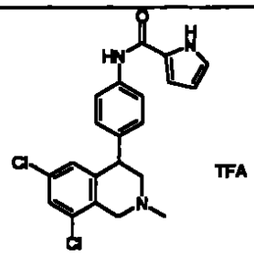
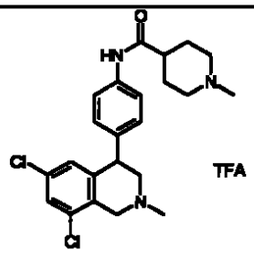
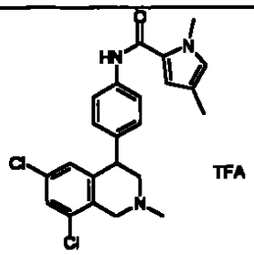
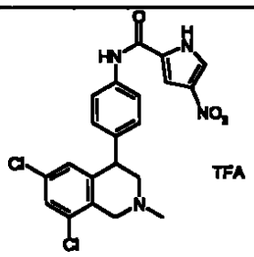
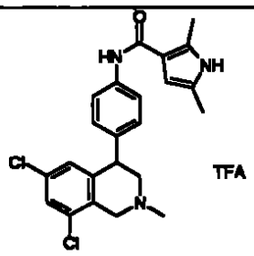
93	 TFA	1,99	B	439,0/441,1	ESI	
94		1,87	B	453,0/455,0	ESI	
94a	 ClH	1,87	B	453,0/455,0	ESI	
95		2,01	B	531,0/533,0/ 535,0	ESI	
96		1,75	B	525,0/527,0	ESI	
96a	 ClH	1,75	B	525,0/527,0	ESI	

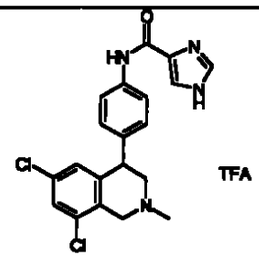
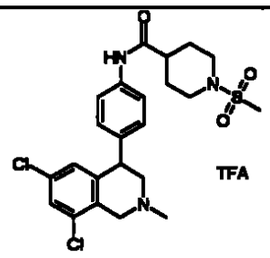
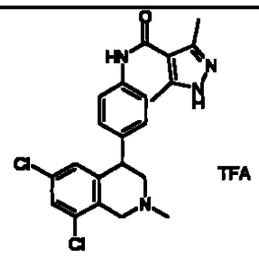
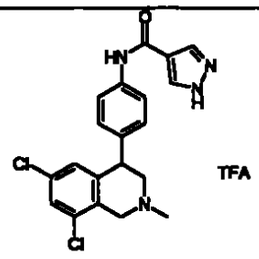
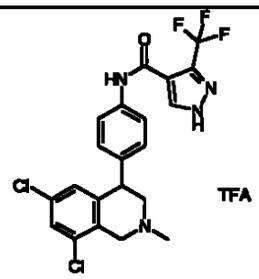
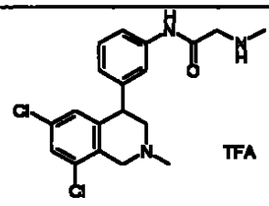
97		1,66	B	465,0/467,0	ESI	
97a		1,66	B	465,0/467,0	ESI	
98		1,81	B	499,1/501,1/ 503,1	ESI	
99				405,1/407,1	ESI	p.f.: 122 °C
100		4,44	A	292,2/294,2	CI	véase Ej.2; producto intermedio 4
100a						véase Ej.2; producto intermedio 4a

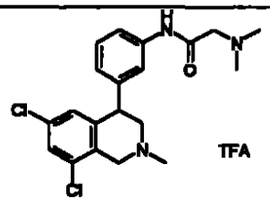
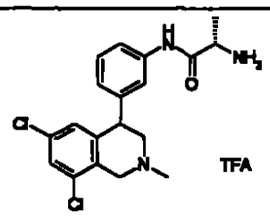
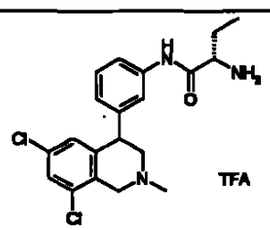
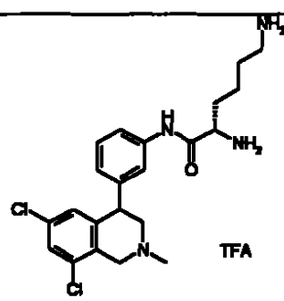
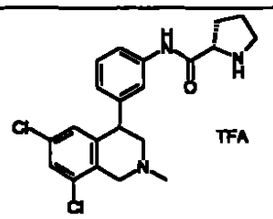
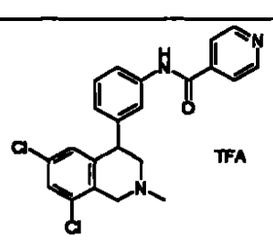
100b						véase Ej.2; producto intermedio 4b
101		4,43	A	326,0/328,0	ESI	
102		4,23	A	306,1/308,0	ESI	
103		2,84	C	360,0	ESI	
104		2,79	C	320,0/322,0	ESI	
105		2,64	C	291,9/293,9	ESI	
106		4,26	A	310,0/312,0	ESI	

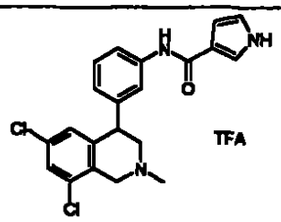
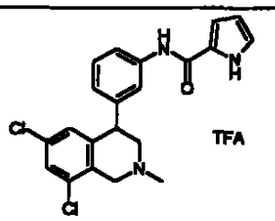
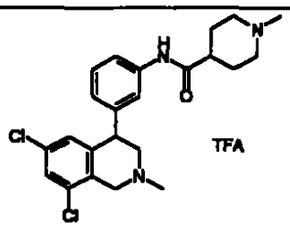
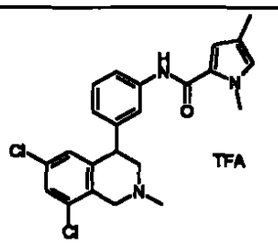
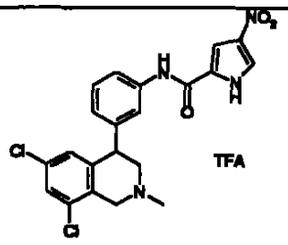
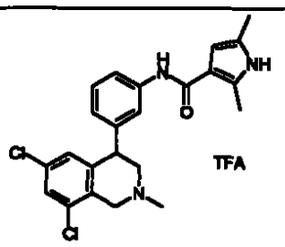
107		4,43	A	306,1/308,1	ESI	
108		4,11	A	292,0/294,0	ESI	
109		4,28	A	292,0/294,0	ESI	
110		4,05	A	302,0/304	ESI	
111		1,37	D	364,4/366,4	ESI	
112		1,44	D	378,4/380,4	ESI	

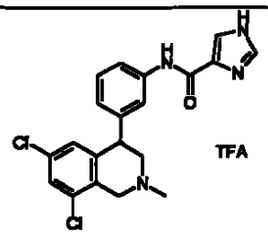
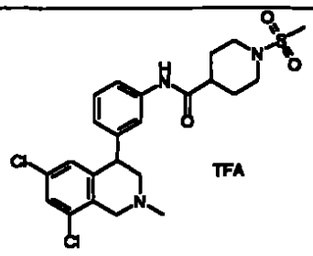
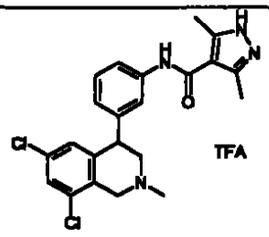
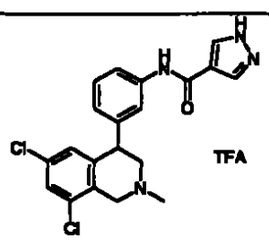
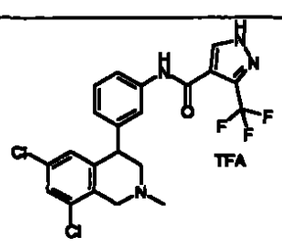
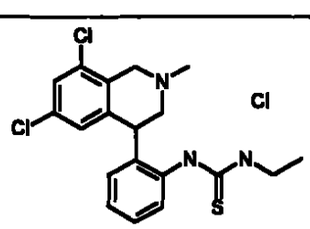
113		1,51	D	392,4/394,4	ESI	
114		1,51	D	378,3/380,3	ESI	
115		1,58	D	392,4/394,4	ESI	
116		1,04	D	435,5/437,5	ESI	
117		1,67	D	404,4/406,4	ESI	
118		2,08	D	412,3/414,3	ESI	

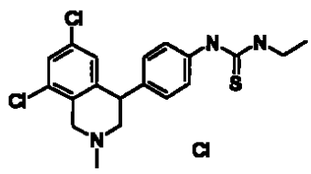
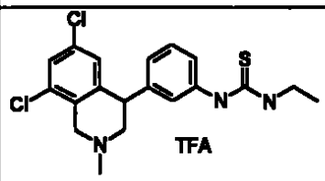
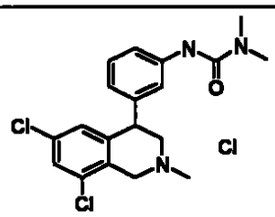
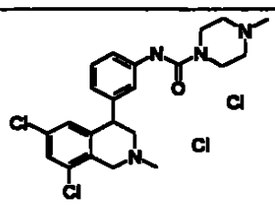
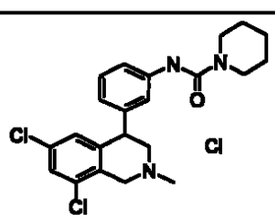
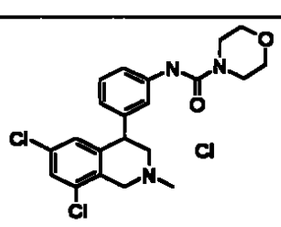
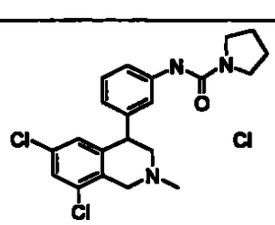
119		2,27	D	400,4/402,4	ESI	
120		2,37	D	400,4/402,4	ESI	
121		1,54	D	432,5/434,5	ESI	
122		1,70	D	428,5/430,5	ESI	
123		2,55	D	445,4/447,4	ESI	
124		2,43	D	428,5/430,5	ESI	

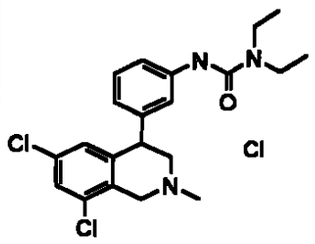
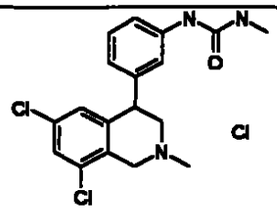
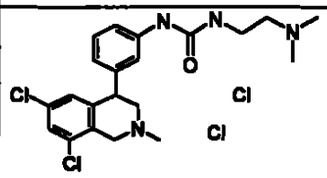
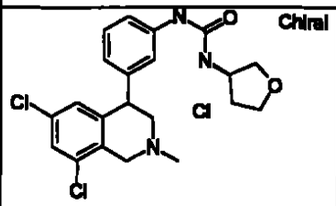
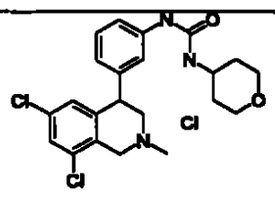
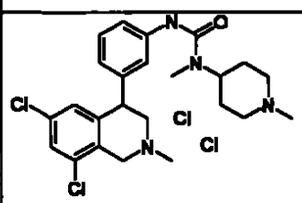
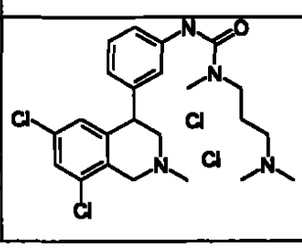
125	 TFA	1,88	D	401,4/403,4	ESI	
126	 TFA	2,31	D	496,5/498,5	ESI	
127	 TFA	2,14	D	429,4/431,4	ESI	
128	 TFA	2,07	D	401,4/403,4	ESI	
129	 TFA	2,44	D	469,4/471,4	ESI	
130	 TFA	1,55	D	378,4/380,4	ESI	

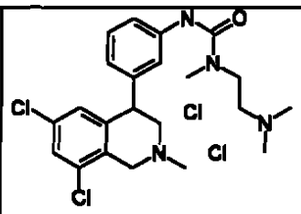
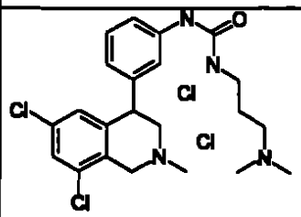
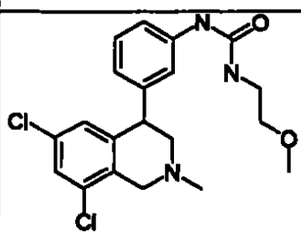
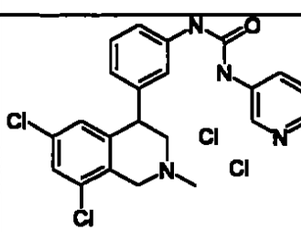
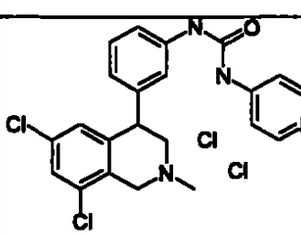
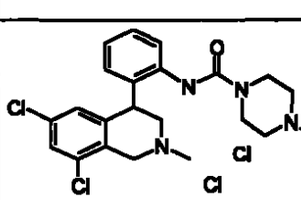
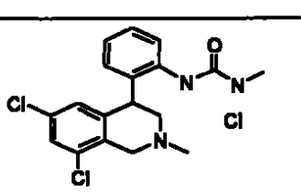
131		1.52	D	392,4/394,4	ESI	
132		1,63	D	378,3/380,3	ESI	
133		1,64	D	392,4/394,4	ESI	
134		1,14	D	435,5/437,5	ESI	
135		1,62	D	404,4/406,4	ESI	
136		2,16	D	412,3/414,3	ESI	

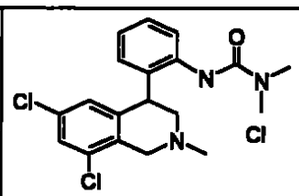
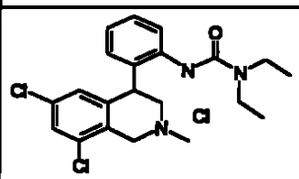
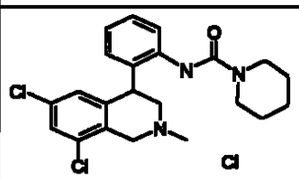
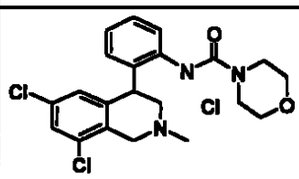
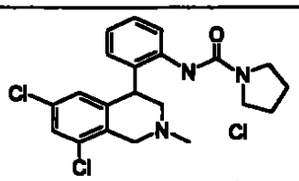
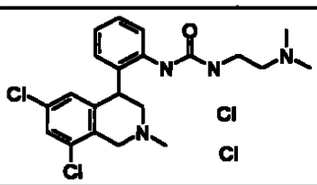
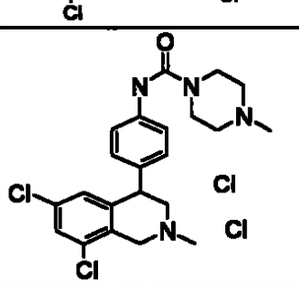
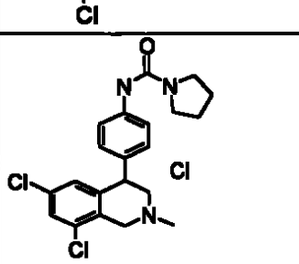
137		2,31	D	400,4/402,4	ESI	
138		2,41	D	400,4/402,4	ESI	
139		1,62	D	432,5/434,5	ESI	
140		1,75	D	428,5/430,5	ESI	
141		2,54	D	445,4/447,4	ESI	
142		2,50	D	428,5/430,5	ESI	

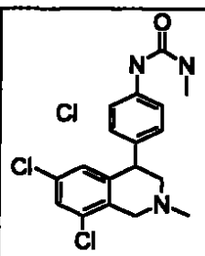
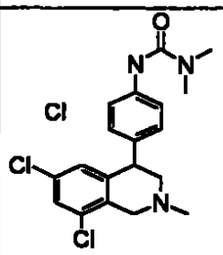
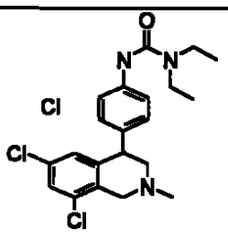
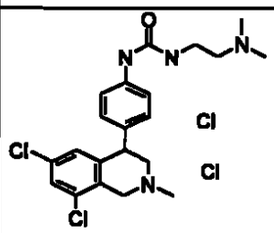
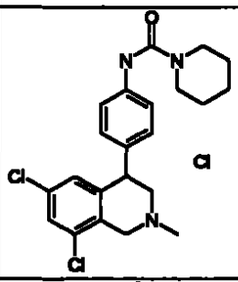
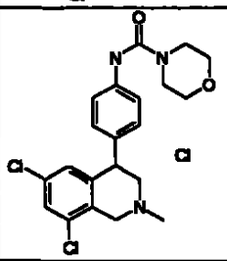
143		1,95	D	401,4/403,4	ESI	
144		2,34	D	496,5/498,5	ESI	
145		2,31	D	429,4/431,4	ESI	
146		2,11	D	401,4/403,4	ESI	
147		2,48	D	469,4/471,4	ESI	
148		2,36	B	394,2	ESI	

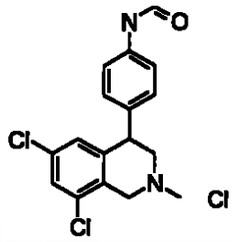
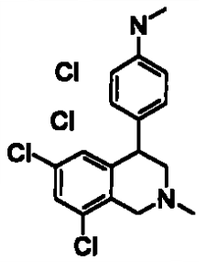
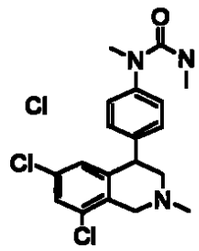
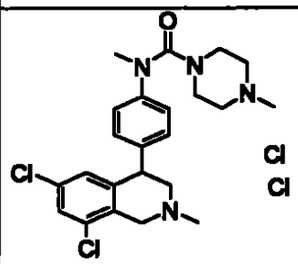
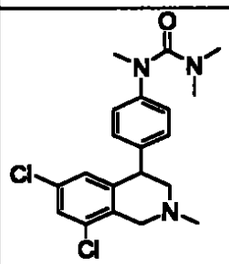
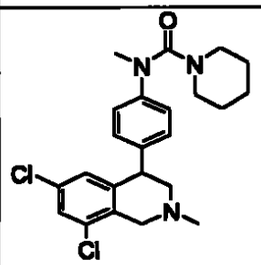
149		2,35	B	394,2	ESI	
150		2,35	B	394,2	ESI	
151		2,15	B	378,2	ESI	
152		1,64	B	433,3	ESI	
153		2,56	B	418,3	ESI	
154		2,16	B	420,2	ESI	
155		2,34	B	404,2	ESI	

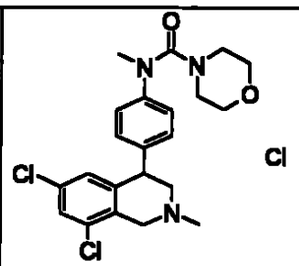
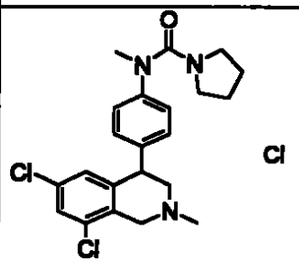
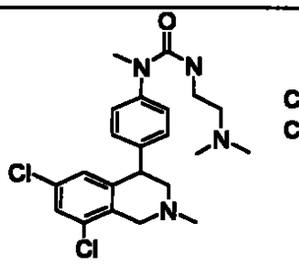
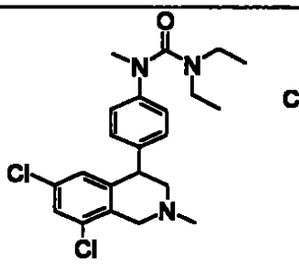
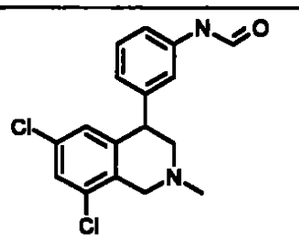
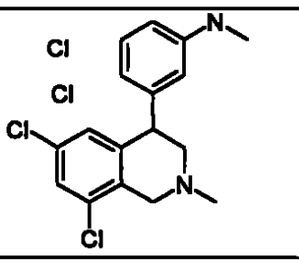
156		2,43	B	406,2	ESI	
157		2,12		364,2	ESI	
158		1,65	B	421,2	ESI	
159		2,23	B	420,3	ESI	
160		2,25	B	434,3	ESI	
161		1,72	B	461,4	ESI	
162		1,68	B	449,4	ESI	

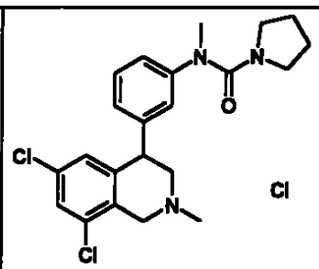
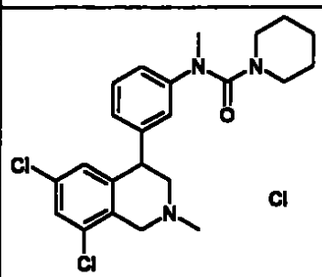
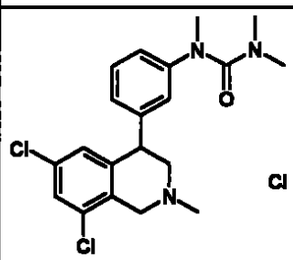
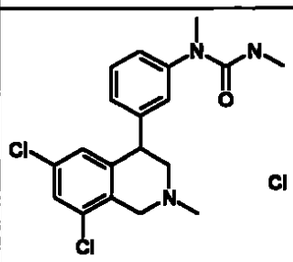
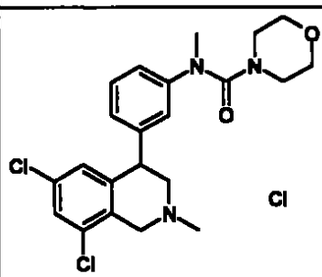
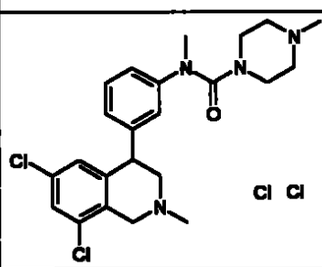
163		1,62	B	435,3	ESI	
164		1,71	B	435,3	ESI	
165		2,21	B	408,3	ESI	
166		1,88	B	427,3	ESI	
167		1,80	B	427,3	ESI	
168		1,59	B	433,3	ESI	
169		2,12	B	364,2	ESI	

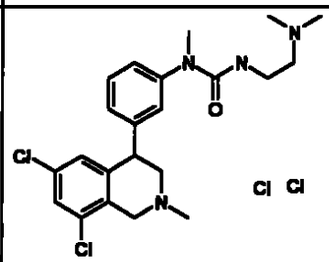
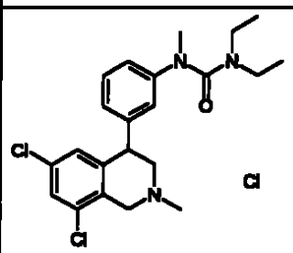
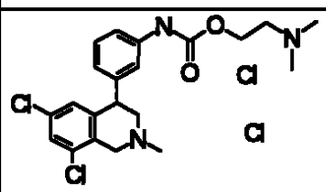
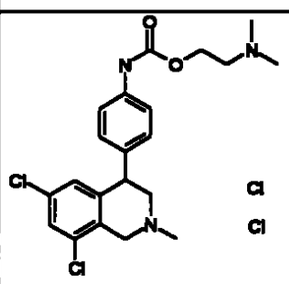
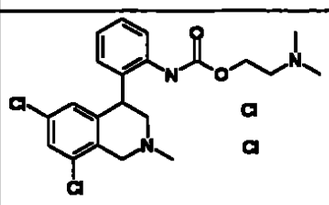
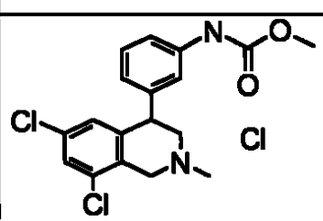
170		2,12	B	378,2	ESI	
171		2,34	B	406,3	ESI	
172		2,44	B	418,3	ESI	
173		2,11	B	420,3	ESI	
174		2,25	B	404,3	ESI	
175		0,90	B	421,5	ESI	
176		1,52	B	433,3	ESI	
177		2,34	B	404,3	ESI	

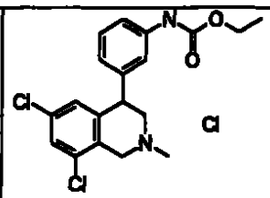
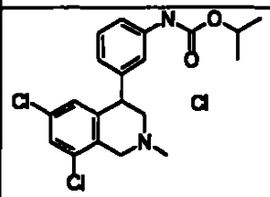
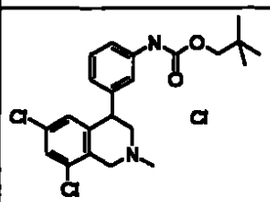
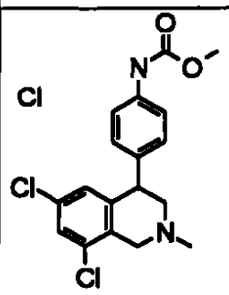
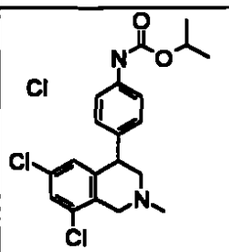
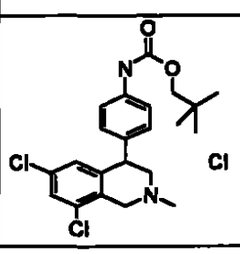
178		2,11	B	364,2	ESI	
179		2,17	B	378,3	ESI	
180		2,51	B	406,3	ESI	
181		1,59	B	421,2	ESI	
182		2,47	B	418,2	ESI	
183		2,16	B	420,2	ESI	

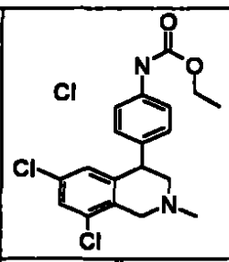
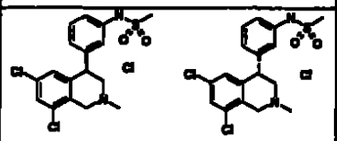
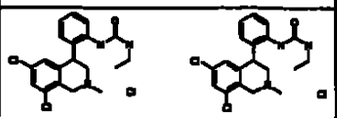
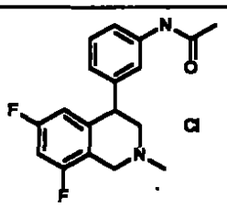
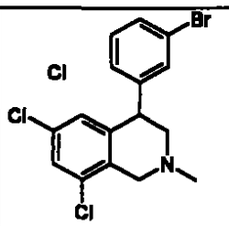
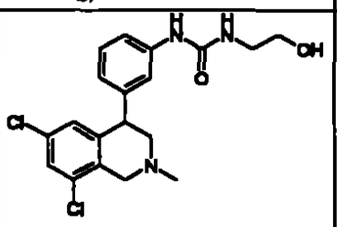
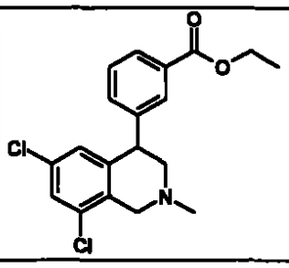
184		2,02	B	335,2	ESI	
185		1,92	B	321,2	ESI	
186		1,05	C	378,4	ESI	
187		0,92	C	447,5	ESI	
188		1,10	C	392,5	ESI	
189		1,24	C	432,5	ESI	

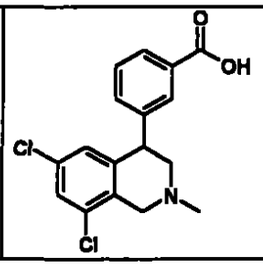
190		1,10	C	434,5	ESI	
191		1,15	C	418,4	ESI	
192		0,93	C	435,4	ESI	
193		1,22	C	420,5	ESI	
194		2,04	C	335,4	ESI	
195		0,90	C	321,3	ESI	

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	

Datos farmacológicos:

Descripción del ensayo:

En este ensayo se comprobó la recuperación en el pH intracelular (pH_i) después de una acidificación, que se inicia si el NHE es capaz de funcionar, incluso en condiciones exentas de bicarbonato. Para esta finalidad, el pH_i se determinó usando el colorante fluorescente sensible al pH BCECF (Calbiochem, se emplea el precursor BCECF-AM). Las células se cargaron inicialmente con BCECF. La fluorescencia del BCECF se determinó en un "Espectrómetro de relación de fluorescencia" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., EE.UU.) a las longitudes de onda de excitación de 505 y 440 nm y a una longitud de onda de emisión de 535 nm, y se convirtió en el pH_i usando curvas de calibración. Las células se incubaron en un tampón de NH_4Cl (de pH 7,4) (tampón de NH_4Cl: 115 mM de NaCl, 20 mM de NH_4Cl, 5 mM de KCl, 1 mM de $CaCl_2$, 1 mM de $MgSO_4$, 20 mM de Hepes, 5 mM de glucosa, 1 mg/ml de BSA; se ajusta un pH de 7,4 con NaOH 1 M) incluso durante la carga con BCECF. La acidificación intracelular se indujo añadiendo 975 µl de un tampón exento de NH_4Cl (véase seguidamente) a partes alícuotas de 25 µl de las células incubadas en el tampón de NH_4Cl. La subsiguiente velocidad de recuperación del pH se registró durante dos minutos con NHE1, durante cinco minutos con NHE2 y durante tres minutos con NHE3. Para calcular la potencia inhibidora de las sustancias ensayadas, las células se investigaron inicialmente en tampones con los que tuvo lugar una completa recuperación del pH o no tuvo lugar absolutamente ninguna recuperación del pH. En el caso de una recuperación completa del pH (100 %), las células se incubaron en un tampón que contenía Na^+ (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de $CaCl_2$, 1,25 mM de $MgCl_2$, 0,97 mM de Na_2HPO_4, 0,23 mM de NaH_2PO_4, 5 mM de Hepes, 5 mM de glucosa, se ajusta un pH de 7,0 con NaOH 1 M). Para determinar el valor de 0 %, las células se incubaron en un tampón exento de Na^+ (133,8 mM de cloruro de colina, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de $CaCl_2$, 1,25 mM de $MgCl_2$, 0,97 mM de Ka_2HPO_4, 0,23 mM de KH_2PO_4, 5 mM de Hepes, 5 mM de glucosa, se ajusta

un pH de 7,0 con NaOH 1 M). Las sustancias que se habían de ensayar se formularon en el tampón que contenía Na^+. La recuperación del pH intracelular a cada concentración de ensayo de una sustancia se expresó como un porcentaje de la recuperación máxima. El valor de IC_{50} para la sustancia particular y para los subtipos individuales de NHE se calculó a partir de los porcentajes de recuperación del pH usando el programa Sigma-Plot.

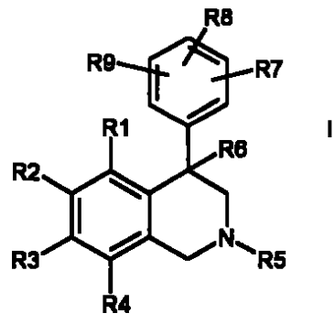
Resultados:

Tabla 14:

Ejemplo	IC_{50} [µM], (NHE3)	Ejemplo	IC_{50} [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		

REIVINDICACIONES

1. 4-fenil-tetrahidro-isoquinolina de la fórmula I,



I

en la que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, $C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 ó O_x-$(CH_2)_y$-fenilo;

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1}, independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

qq 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

x cero ó 1;

y cero, 1, 2, 3 ó 4;

en que el anillo de fenilo en el grupo O_x-$(CH_2)_y$-fenilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados entre el conjunto que consta de F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 ó C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo, en que cero, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomo de oxígeno, o cero o 1 átomo de S pueden estar presentes como átomos de anillo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

rr 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y C_rH_{2r-1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13;

R13 H ó C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R13 y un grupo CH_2 de R11 ó R12 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13,

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, $-O_h-SO_j-R15$, con

h cero ó 1;

j cero, 1 ó 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR19;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R19 y un grupo CH_2 de **R17** ó **R18** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que **R2** debe siempre no ser igual a H,

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_pH_{2p+1}, $C_{ss}H_{2ss-1}$ y C_qH_{2q+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR21;

R21 H ó C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_rH_{2r+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, $-O_v-SO_w-R23$;

v cero ó 1,

w cero, 1 ó 2;

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

nn y pp

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y,

en C_zH_{2z+1}, uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos de CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR27;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4,

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de **R25** ó **R26** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 independientemente uno de otro, H ó C_hH_{2h+1};

bb 2 ó 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de **R30**, forma un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R30 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomos de S y cero o 1 átomos de O,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{cc}H_{2cc+1}$,

NR70R71;

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ y COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR44;

R44 H ó $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{gg}H_{2gg+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y **R44**, junto con un grupo (CH_2) de **R40** o **R41** y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R40 y R41

con el átomo de N al que éstos están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de R7, R8 y R9 no pueden ser simultáneamente OH y OCH_3

y en que por lo menos uno de los radicales R7, R8 y R9 se debe seleccionar entre el grupo que consta de CONR40R41, $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{bb}R30$;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a y b

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo y oxazolilo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$ y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15, en que

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

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO y el segundo grupo CH_2 está reemplazado por NR19;

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que R2 debe siempre no ser igual a H,

R5 H, C_pH_{2p+1};

p 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_pH_{2p+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1} y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

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

nn y pp

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4 ó 5,

mm 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de **R25** ó **R26** junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33

independientemente uno de otro, H o C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

h 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de **R30** y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 un sistema heteroaromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo y oxazolilo,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente unos de otros, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42;

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

se han de seleccionar independientemente uno de otro, entre hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por R7, R8 y R9 no pueden ser simultáneamente OH y OCH_3;

y en que por lo menos uno de los radicales R7, R8 y R9 se debe seleccionar entre el grupo que consta de CONR40R41, $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{bb}R30$;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1};

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1} independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14

ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que R2 debe siempre no ser igual a H;

R5 metilo o trifluorometilo;

R6 H;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

R23 $C_{nn}H_{2nn+1}$ ó NR25R26;

nn 1, 2, 3, 4 ó 5,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{ss}H_{2ss+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 H, metilo o CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

R31 H, metilo, etilo, CF_3, CH_2CF_3, acetilo o propionilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo u oxazolilo, que están sin sustituir o sustituidos con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, NH_2, NH-acetilo;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{aa}H_{2aa+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F,

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por R7, R8 y R9 no pueden ser simultáneamente OH u OCH_3;

y en que por lo menos uno de los radicales R7, R8 y R9 se debe seleccionar entre el grupo que consta de CONR40R41, $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{bb}R30$;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

4. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 - 3, en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1};

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1} independientemente unos de otros, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, C_rH_{2r-1};

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y C_rH_{2r-1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

Independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que R2 debe siempre no ser igual a H;

R5 metilo o trifluorometilo;

R6 H;

R7, R8 y R9

independientemente uno de otro, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

R23 $C_{nn}H_{2nn+1}$ ó NR25R26;

nn 1, 2, 3, 4 ó 5,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 H, metilo o CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 pueden estar reemplazado por O;

R31 H, metilo, etilo, CF_3, CH_2CF_3, acetilo o propionilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo u oxazolilo, que están sin sustituir o sustituidos con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, NH_2, NH-acetilo;

o

R7, R8 y R9

independientemente uno de otro, H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

pero en que dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por R7, R8 y R9 no pueden ser simultáneamente OH u OCH_3;

y en que por lo menos uno de los radicales R7, R8 y R9 se debe seleccionar entre el conjunto que consta de $-O_v-SO_w-R23$, NR32COR30, NR32CSR30 y $NR32SO_{bb}R30$;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables y trifluoroacetatos.

5. Compuesto de la fórmula I, que se selecciona entre el conjunto que consta de:

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;
2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
4) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida;
5) 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
6) ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;
7) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-benzamida;
8) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-propil-benzamida;
9) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-4-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
10) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
11) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-dietil-amina;
12) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-piperidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
13) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
14) 6,8-dicloro-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
15) 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;
16) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;
17) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea;

18) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

19) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

20) N-[4-(6-metanosulfonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

21) N-[4-(2,6,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

22) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

23) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

24) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

25) N-{4-[8-cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

26) N-{4-[8-cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

27) ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-ben-zoico;

28) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-N-metil-benzamida;

29) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-2-hidroxi-benzamida;

30) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-hidroxi-benzamida;

31) N-[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoíl]-guanidina;

32) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

33) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

34) 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

35) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

36) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

37) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

38) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

39) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

40) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

41) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido

ciclobutano-carboxílico;

42) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

43) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

44) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-acetil-piperidina-4-carboxamida;

45) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

46) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

47) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

48) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

49) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

50) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

51) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

52) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

53) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

54) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

55) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

56) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

57) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

58) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

59) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

60) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

61) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido

etano-sulfónico;

62) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

63) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

64) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

65) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

66) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

67) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

68) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

69) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

70) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

71) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

72) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

73) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

74) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

75) N',N'-dimetilamino-N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

76) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

77) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

78) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

79) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

80) N-{5-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

81) N-{5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

82) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-

dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

83) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

84) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

85) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

86) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

87) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

88) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

89) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

90) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etano-sulfónico;

91) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etano-sulfónico;

92) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

93) 2-cloro-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

94) 2-metil-4-fenil-6,8-bis-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

95) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

96) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

97) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

98) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

99) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

100) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 2,6-diamino-hexanoico;

101) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

102) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

103) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

104) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

105) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

106) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

107) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

108) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

109) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

110) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

111) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

112) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

113) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

114) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

115) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

116) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

117) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

118) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 2,6-diamino-hexanoico;

119) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

120) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

121) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

122) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

123) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

124) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

125) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

126) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

127) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

128) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

129) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

130) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

131) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

132) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

133) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

134) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

135) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

136) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

137) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

138) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido morfolina-4-carboxílico;

139) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

140) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

141) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

142) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

143) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

144) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea;

145) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

146) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

147) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

148) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

149) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

150) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

151) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

152) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

153) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

154) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

155) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

156) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

157) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

158) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido pirrolidina-1-carboxílico;

159) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

160) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

161) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

162) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

163) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

164) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

165) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

166) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

167) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

168) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

169) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

170) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

171) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

172) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

173) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

174) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

175) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

176) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

177) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

178) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

179) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

180) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de

ácido pirrolidina-1-carboxílico;

181) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

182) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

183) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

184) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

185) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

186) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

187) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

188) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

189) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

190) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

191) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

192) éster etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

193) éster isopropílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

194) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

195) éster metílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

196) éster isopropílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

197) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

198) éster etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

199) (R)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

200) (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

201) (R)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

202) (S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

203) N-[3-(6,8-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

204) 4-(3-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

205) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

206) éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

207) ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consta de:

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

4) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

5) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

6) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-il)-fenil]-acetamida;

7) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

8) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

9) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

10) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

11) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

12) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

13) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

14) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

15) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

16) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

17) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

18) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

19) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-acetil-piperidina-4-carboxamida;

20) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

21) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

22) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

23) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

24) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

25) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

26) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

27) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

28) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

29) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

30) N-{5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

31) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

32) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

33) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

34) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

35) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

36) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

37) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

38) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

39) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

40) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

41) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

42) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

43) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

44) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

45) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

46) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

47) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

48) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

49) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

50) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

51) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

52) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

53) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

54) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

55) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

56) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

57) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

58) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

59) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

60) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-3-il)-urea;

61) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

62) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

63) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

64) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

65) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

66) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

67) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

68) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

69) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

70) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

71) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

72) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

73) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

74) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

75) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

76) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

77) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

78) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

79) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

80) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

81) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

82) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

83) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

84) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

85) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

86) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

87) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

88) (R ó S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-etano-sulfonamida;

89) (R ó S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

90) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Uso de un compuesto de la fórmula I así como de sus sales farmacéuticamente aceptables para producir un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades que se pueden influenciar por inhibición del intercambiador entre sodio y un protón del subtipo III (NHE3), en el que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_nH_{2n+1},

$C_{qq}H_{2qq-1}$, OC_bH_{2b+1}, COOR10, OCOR10, COR10 ó O_x-$(CH_2)_y$-fenilo;

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1}, independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

qq 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

x cero ó 1;

y cero, 1, 2, 3 ó 4;

en que el anillo de fenilo en el grupo O_x-$(CH_2)_y$-fenilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, CN, NO_2, OH, NH_2 ó C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo, en que cero, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomo de oxígeno, o cero o 1 átomo de S pueden estar presentes como átomos de anillo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

rr 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13;

R13 H ó C_fH_{2f+1};

f 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R13 y un grupo CH_2 de R11 ó R12 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F, y en que uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13,

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, $-O_h-SO_j-R15$, con

h cero ó 1;

j cero, 1 ó 2;

R15 C_kH_{2k+1}, OH, OC_lH_{2l+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR19;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R19 y un grupo CH_2 de R17 ó R18 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

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

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

ss 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en los grupos C_pH_{2p+1} y $C_{ss}H_{2ss-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F,

R20 C_qH_{2q+1};

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o hasta 8,

en que uno o más átomos de H en C_qH_{2q+1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR21;

R21 H ó C_rH_{2r+1};

r 1, 2, 3 o hasta 4;

en que uno o más átomos de H en C_rH_{2r+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

dd 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1}, $C_{dd}H_{2dd-1}$ y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, $-O_v-SO_w-R23$;

v cero ó 1,

w cero, 1 ó 2;

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

nn y pp

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

mm 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, $C_{zz}H_{2zz-1}$;

z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

zz 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y,

en C_zH_{2z+1}, uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos de CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR27;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_{bb}R30$;

R30 H, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 independientemente uno de otro, H ó C_hH_{2h+1};

bb 2 ó 3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por

átomos de F, y en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30, forma un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R30 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomos de S y cero o 1 átomos de O,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71;

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ y COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$

pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR44;

R44 H ó $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{gg}H_{2gg+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

con el átomo de N al que éstos están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F.

8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula I en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1}, COOR10;

a y b

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo y oxazolilo;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$ y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15, o

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

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO y el

segundo grupo CH_2 está reemplazado por NR19;

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R19 H ó C_nH_{2n+1};

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

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

p 1, 2, 3 ó 4;

ss 3, 4, 5 ó 6, en que uno o más átomos de H en C_pH_{2p+1} y $C_{ss}H_{2ss+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

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

s y t

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_sH_{2s+1} y OC_tH_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R22 C_uH_{2u+1};

u 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_uH_{2u+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

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

nn y pp

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4 ó 5,

mm 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1}, en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el

segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33

independientemente uno de otro, H o C_hH_{2h+1};

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

h 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en C_hH_{2h+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

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

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

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

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forma un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 un sistema heteroaromático de 5 ó 6 miembros, seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo y oxazolilo,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, $C_{oo}H_{2oo+1}$, NR70R71,

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó COR72;

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

oo, uu y vv

independientemente unos de otros, 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, 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 ó OCOR42;

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

se han de seleccionar independientemente uno de otro, entre hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, morfolinoetilo o piperidinoetilo;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F.

9. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque los significados en la fórmula I son los siguientes:

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NH_2, C_aH_{2a+1}, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, OC_bH_{2b+1};

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1} independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente uno de otro, NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_eH_{2e+1}, $C_{rr}H_{2rr-1}$;

e 1, 2, 3 ó 4,

rr 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos C_eH_{2e+1} y $C_{rr}H_{2rr-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el conjunto que consta de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina y morfolina;

o

R11 y R12

independientemente uno de otro, COR14, CSR14, CONHR14, CSNHR14 ó SO_2R14;

R14 C_gH_{2g+1};

g 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H, SO_2R15;

R15 C_kH_{2k+1} ó NR17R18;

k 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

R17 y R18

independientemente uno de otro, H ó C_mH_{2m+1};

m 1, 2, 3, 4 ó 5, en que uno o más átomos de H en el grupo C_mH_{2m+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

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

p 1, 2, 3 ó 4;

ss 3, 4, 5 ó 6, en que uno o más átomos de H en C_pH_{2p+1} y $C_{ss}H_{2ss-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R6 H, CH_3;

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, OSO_3H, SO_3H ó SO_2R23;

R23 $C_{nn}H_{2nn+1}$ ó NR25R26;

nn 1, 2, 3, 4 ó 5,

en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R25 y R26

independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} en que el primer grupo CH_2 unido al nitrógeno está reemplazado por CO ó CS y el

segundo CH_2 está reemplazado por NR27;

z 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en C_zH_{2z+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;

R27 H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;

aa 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros,

o

R27 y un grupo CH_2 de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó $NR32SO_2R30$;

R30 H, OH, $C_{cc}H_{2cc+1}$, $C_{yy}H_{2yy-1}$, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 H, metilo o CF_3;

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5 ó 6;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{cc}H_{2cc+1}$ y $C_{yy}H_{2yy-1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O;

R31 H, metilo, etilo, CF_3, CH_2CF_3, acetilo o propionilo, metanosulfonilo o etanosulfonilo;

o

R31 junto con un grupo CH_2 de R30 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, forma un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R30 piridilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo u oxazolilo, que están sin sustituir o sustituidos con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, metilo,

etilo, trifluorometilo, NH_2, NH-acetilo;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, H, F, Cl, OH, NH_2, $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$, $OC_{ff}H_{2ff+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42 ó OCOR42,

ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3 ó 4;

ww 3, 4, 5 ó 6,

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{ee}H_{2ee+1}$, $C_{ww}H_{2ww-1}$ y $OC_{ff}H_{2ff+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{tt}H_{2tt+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{tt}H_{2tt+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R40 y R41

independientemente uno de otro, hidroxietilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietil-aminoetilo, pirrolidinoetilo, N-metil-piperazinoetilo, piperazinoetilo, *morfolinoetilo o piperidinoetilo*;

o

R40 y R41

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, piperazina o morfolina;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

hh 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{hh}H_{2hh+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F.

10. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se seleccionan entre el conjunto que consta de:

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-*isoquinolin-4-il*)-fenil]-acetamida;
2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;
4) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N,N-dimetil-benceno-sulfonamida;

5) 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

6) ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

7) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-benzamida;

8) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-propil-benzamida;

9) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-4-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

10) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

11) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-dietil-amina;

12) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-piperidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

13) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

14) 6,8-dicloro-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

15) 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

16) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

17) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-propil-urea;

18) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiouréa;

19) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

20) N-[4-(6-metanosulfonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

21) N-[4-(2,6,8-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

22) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

23) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

24) N-[4-(8-cloro-2-metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

25) N-{4-[8-cloro-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

26) N-{4-[8-cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il]-fenil}-acetamida;

27) ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoico;

28) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-N-metil-benzamida;

29) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-2-hidroxi-benzamida;

30) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-

2-hidroxi-benzamida;

31) N-[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoíl]-guanidina;

32) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

33) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

34) 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

35) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

36) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

37) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

38) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

39) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

40) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

41) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

42) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-ciclopentano-carboxamida;

43) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

44) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

45) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

46) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

47) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

48) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

49) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

50) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

51) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

52) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

53) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

54) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

55) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

56) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

57) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

58) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

59) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

60) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

61) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

62) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

63) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

64) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

65) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pentanoico;

66) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

67) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida;

68) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

69) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

70) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopentano-carboxílico;

71) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

72) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-

acetil-piperidina-4-carboxílico;

73) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

74) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

75) N',N'-dimetilamino-N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

76) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

77) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

78) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

79) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

80) N-{5-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

81) N-{5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

82) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

83) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-Imidazol-4-sulfónico;

84) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico;

85) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

86) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

87) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico;

88) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

89) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

90) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etano-sulfonamida;

91) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etano-sulfonamida;

92) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

93) 2-cloro-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

94) 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

95) 6,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

96) 4-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenol;

97) 8-metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

98) 2-(8-amino-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenol;

99) 2-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenol;

100) 5-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-metoxi-fenol;

101) 2-metil-8-nitro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

102) 4-(8-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-1,2-diol;

103) 2,8-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

104) 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

105) 4-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

106) 4-(2,4-dicloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

107) 4-(3-cloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

108) 2,4-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

109) 2-butil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il-amina;

110) N-(2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida;

111) 7-cloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

112) 8-cloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

113) 2,6-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

114) 6-cloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

115) 6-metoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

116) 2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

117) 2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

118) 6,8-dicloro-2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

119) 4-(4-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

120) 2-metil-4-fenil-6,8-bis-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

121) 6,8-dicloro-2-isopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

122) 5,8-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

123) 6,8-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

124) 6,8-dicloro-2-metil-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

125) 5,6-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

126) 6,7-dicloro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

127) 8-bromo-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

128) 6,8-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

129) 6,8-dicloro-2-ciclopropil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

130) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

131) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

132) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

133) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

134) 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

135) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

136) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

137) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

138) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

139) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

140) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

141) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

142) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

143) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

144) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

145) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

146) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

147) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

148) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

149) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

150) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

151) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

152) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

153) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

154) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico;

155) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isonicotinamida;

156) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

157) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

158) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

159) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

160) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico;

161) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico;

162) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

163) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

164) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

165) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

166) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

167) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

168) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

169) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-tiourea;

170) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

171) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

172) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

173) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

174) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

175) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

176) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

177) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

178) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

179) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea;

180) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

181) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

182) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

183) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

184) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

185) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

186) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

187) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

188) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

189) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

190) 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

191) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

192) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

193) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

194) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

195) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

196) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

197) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

198) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

199) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

200) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

201) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

202) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

203) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

204) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

205) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

206) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

207) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

208) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

209) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

210) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

211) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

212) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

213) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

214) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

215) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

216) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

217) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

218) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

219) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

220) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

221) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

222) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dietil-1-metil-urea;

223) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

224) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

225) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

226) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

227) éster etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

228) éster isopropílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

229) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

230) éster metílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

231) éster isopropílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

232) éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

233) éster etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

234) (R)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

235) (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

236) (R)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

237) (S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

238) N-[3-(6,8-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

239) 4-(3-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

240) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

241) éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

242) ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico:

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se seleccionan entre el grupo que consta de:

1) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

2) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

3) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonamida;

4) ácido 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

5) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-etil-benzamida;

6) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-propil-benzamida;

7) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

8) 6,8-dicloro-2-metil-4-(4-morfolin-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

9) 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

10) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

11) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

12) N-[4-(6-bromo-8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

13) ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2-hidroxi-benzoi-co;

14) 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-hidroxi-benzamida;

15) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-acetamida;

16) 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

17) 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-amina;

18) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

19) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

20) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

21) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido etano-sulfónico;

22) N',N'-dimetilamino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

23) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

24) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

25) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-isobutiramida;

26) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

27) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclobutano-carboxílico;

28) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

29) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-

acetil-piperidina-4-carboxílico;

30) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-nicotinamida;

31) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metano-sulfonamida;

32) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-etano-sulfonamida;

33) N',N'-dimetilamino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-sulfamida;

34) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido ciclopropano-carboxílico;

35) N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;

36) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

37) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

38) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

39) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-tiourea;

40) N-{5-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil-sulfamoil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida;

41) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

42) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

43) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-C,C,C-trifluoro-metano-sulfonamida;

44) N-etil-N'-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benceno-sulfonil-urea;

45) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

46) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

47) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

48) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

49) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de

ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

50) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

51) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-metilamino-acetamida;

52) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-2-dimetilamino-acetamida;

53) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-propionamida;

54) 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-butiramida;

55) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 2,6-diamino-hexanoico;

56) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;

57) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;

58) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico;

59) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

60) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;

61) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

62) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

63) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;

64) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

65) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;

66) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

67) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

68) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-

3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

69) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-furan-3-il)-urea;

70) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(tetrahidro-piran-3-il)-urea;

71) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea;

72) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1-metil-urea;

73) 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

74) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(3-dimetilamino-propil)-urea;

75) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-metoxi-etil)-urea;

76) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

77) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-piridin-4-il-urea;

78) [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

79) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

80) 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

81) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

82) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-urea;

83) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-urea;

84) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,1-dietil-urea;

85) 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea;

86) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

87) N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

88) [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

89) N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-formamida;

90) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amina;

91) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3,3-trimetil-urea;

92) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dimetil-urea;

93) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido morfolina-4-carboxílico;

94) [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;

95) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-urea;

96) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

97) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

98) éster 2-dimetilamino-etílico de ácido [2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

99) éster metílico de ácido [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-carbámico;

100) (R ó S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-meta-no-sulfonamida;

101) (R ó S)-1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-etil-urea;

102) 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-(2-hidroxi-etil)-urea;

103) éster etílico de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico;

104) ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-benzoico,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos de la propulsión respiratoria.

13. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como apneas durante el sueño.

14. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de los ronquidos.

15. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un

medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos renales agudos y crónicos, particularmente de un fracaso renal agudo y de un fracaso renal crónico.

16. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos de la función intestinal.

17. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos de la función biliar.

18. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos de estados isquémicos de los sistemas nerviosos periférico y central y del ictus.

19. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos de estados isquémicos de los órganos y miembros periféricos.

20. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento de estados de choque.

21. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos.

22. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado a la conservación y el almacenamiento de trasplantes para procesos quirúrgicos.

23. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento de trastornos en los que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria.

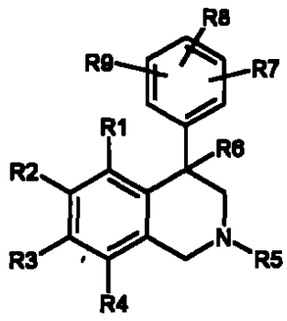
24. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de trastornos del metabolismo de los lípidos.

25. Uso de un compuesto I según la reivindicación 7, para producir un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de una infestación por ectoparásitos.

26. Medicina que comprende una cantidad eficaz de un compuesto I como se reivindica en la reivindicación 1.

RESUMEN

Compuestos de la fórmula I



I

en los que desde R1 hasta R9 tienen los significados dados en las reivindicaciones, son excepcionalmente apropiados como agentes anti-hipertensivos, para reducir o prevenir lesiones inducidas por isquemias, como medicamentos para intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, del ictus y de un edema cerebral, de un choque, de una propulsión respiratoria perjudicada, para el tratamiento de los ronquidos, como laxante, como agente contra ectoparásitos, para prevenir la formación de cálculos biliares, como agentes anti-ateroescleróticos, como agentes contra complicaciones tardías de la diabetes, cánceres, trastornos fibróticos, disfunción endotelial, hipertrofias de órganos e hiperplasias de órganos.

Ellos son inhibidores del antiporter celular entre sodio y un protón. Ellos influyen sobre las lipoproteínas del suero y por lo tanto se pueden usar para la profilaxis y para la regresión de lesiones ateroescleróticas.

430

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 02/12990
Internationales Aktenzeichen

(20.11.2002) 20 NOV 2002
Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)*: DEAV2001/0072

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Substituierte 4-Phenyltetrahydroisochinoline, Verfahren zu Ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament, sowie sie enthaltendes Medikament

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.: (069) 305-7070
Telefaxnr.: (069) 357175
Fernschreibnr.:
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE
Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

HOFMEISTER, Armin
Pfaugasse 16
55276 Oppenheim
Deutschland

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.: (069) 305-7070
Telefaxnr.: (069) 357175
Fernschreibnr.:
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

HEINELT, Uwe
Mosbacher Straße 54
65187 Wiesbaden
Deutschland

Diese Person ist:

☐ Nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ Nur Erfinder *(Twird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

LANG, Hans-Jochen
Rüdesheimer Straße 7
65719 Hofheim
Deutschland

Diese Person ist:

☐ Nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ Nur Erfinder *(Twird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats einzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

BLEICH, Markus
Eufinger Straße 73
65597 Hünfelden-Dauborn
Deutschland

Diese Person ist:

☐ Nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ Nur Erfinder *(Twird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

WIRTH, Klaus
Robert-Schumann-Ring 104
65830 Kriftel
Deutschland

Diese Person ist:

☐ Nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ Nur Erfinder *(Twird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

GEKLE, Michael
Schießhausstraße 11
97072 Würzburg
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN *bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

☒ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

☒ **EA** **Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **EP** **Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, EQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau ML Mali, MR Mauritanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)*

.....

Nationales Patent *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)):*

☒	AE	Vereinigte Arabische Emirate	☒	GM	Gambia	☒	NZ	Neuseeland
☒	AG	Antigua und Barbuda	☒	HR	Kroatien	☒	OM	Oman
☒	AL	Albanien	☒	HU	Ungarn	☒	PH	Philippinen
☒	AM	Armenien	☒	ID	Indonesien	☒	PL	Polen
☒	AT	Österreich	☒	IL	Israel	☒	PT	Portugal
☒	AU	Australien	☒	IN	Indien	☒	RO	Rumänien
☒	AZ	Aserbaidschan	☒	IS	Island	☒	RU	Russische Föderation
☒	BA	Bosnien-Herzegovina	☒	JP	Japan			
☒	BB	Barbados	☒	KE	Kenia	☒	SD	Sudan
☒	BG	Bulgarien	☒	KG	Kirgistan	☒	SE	Schweden
☒	BR	Brasilien	☒	KP	Demokratische Volksrepublik	☒	SG	Singapur
☒	BY	Belarus			Korea	☒	SI	Slowenien
☒	BZ	Belize	☒	KR	Republik Korea	☒	SK	Slowakei
☒	CA	Kanada	☒	KZ	Kasachstan	☒	SL	Sierra Leone
☒	CH und LI	Schweiz und Liechtenstein	☒	LC	Saint Lucia	☒	TJ	Tadschikistan
☒	CN	China	☒	LK	Sri Lanka	☒	TM	Turkmenistan
☒	CO	Kolumbien	☒	LR	Liberia	☒	TN	Tunesien
☒	CR	Costa Rica	☒	LS	Lesotho	☒	TR	Türkei
☒	CU	Kuba	☒	LT	Litauen	☒	TT	Trinidad und Tobago
☒	CZ	Tschechische Republic	☒	LU	Luxemburg			
☒	DE	Deutschland	☒	LV	Latvia	☒	TZ	Vereinigte Republik Tansania
☒	DK	Dänemark	☒	MA	Marokko	☒	UA	Ukraine
☒	DM	Dominica	☒	MD	Republik Moldau	☒	UG	Uganda
☒	DZ	Algerien				☐	US	Vereinigte Staaten von Amerika
☒	EC	Ecuador	☒	MG	Madagaskar			
☒	EE	Estland	☒	MK	Die ehemalige jugoslawische	☒	UZ	Usbekistan
☒	ES	Spanien			Republik Mazedonien	☒	VN	Vietnam
☒	FI	Finland	☒	MN	Mongolei	☒	YU	Jugoslawien
☒	GB	Vereinigtes Königreich	☒	MW	Malawi	☒	ZA	Südfrika
☒	GD	Grenada	☒	MX	Mexiko	☒	ZM	Sambia
☒	GE	Georgien	☒	MZ	Mosambik	☒	ZW	Simbabwe
☒	GH	Ghana	☒	NO	Norwegen			

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

☒	VC Saint Vincent and the Grenadines	☐	....	☐	.....
☒	SC Seychelles	☐	....	☐	.....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 5. Dezember 2001 (05.12.2001)	10159714.2	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln *(nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)*:

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:*.....

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) *(falls zwei oder mehr als zwei Internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der Internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)*:

ISA / .....

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche *(falls eine frühere Recherche bei der Internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist)*:

Datum *(Tag/Monat/Jahr)*: Aktenzeichen: Staat *(oder regionales Amt)*:

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :			Anzahl der Erklärungen
☐	Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐	Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐	Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐	Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐	Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) Die folgende Anzahl an Blättern papier:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	: 6
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	: 214
Ansprüche:	: 79
Zusammenfassung:	: 1
Zeichnungen:	:
Teilanzahl:	: 300
Sequenzprotokollteil der Beschreibung *(Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird)*	:
Gesamtanzahl:	: 300

(b) Sequenzprotokoll der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht

(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801 (a)(i))

(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801 (a)(ii))

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist *(zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben)*:

.....

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei *(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)*

1.	☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
2.	☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
3.	☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
4.	☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden:	:
5.	☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	
6.	☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet :	:
7.	☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache :	:
8.	☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
9.	☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))	
	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
	(ii) ☐ *(nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind)	:
10.	☐ Sonstige *(einzeln aufführen)*:	:

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr) :

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. v. Foerste

Dr. Wein Dr. v. Foerster

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	20 NOV 2002 (20. 11. 02)	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA/	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 12 February 2003 (12.02.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2001/0072	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP02/12990	International filing date (day/month/year) 20 November 2002 (20.11.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 December 2001 (05.12.01)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 Dece 2001 (05.12.01)	101 59 714.2	DE	23 Dece 2002 (23.12.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chantal AUMAITRE
Facsimile No. (41-22) 740-1435	Telephone No. (41-22) 338 8889

437

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04052008 00000000 Folios: 437

Fecha (AMD): 2004-06-03 16:54:09

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 44,328

FECHA : JUNIO 3 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21112277	03/06/2004	1,688,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref 55785

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

438

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04052008 00000000 Folios: 437
Fecha (AMD): 2004-06-03 16:54:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NOCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN / **MODELO DE UTILIDAD**	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M. Neva

Fecha:

443
439

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N° 06130

ASUNTO:

Radicación N°	04-052088
Solicitud internacional	PCT/EP02/12990
Fecha inicio fase nacional	05/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044 02 JUL. 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia