



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-96255

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO 4-feniltetrahidroisoguinoquinas sustituidas,
método para su producción, su uso como medicamento,
y medicamento que las contiene.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CPC: 217/16 A61K31/47

71. SOLICITANTE SAVORI
Aventis Pharma Deutschland GmbH
comiso 2/6

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 22 de septiembre de 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-10-05

① **SOLICITUD DE :**
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brüningsstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

ver folio 2/b

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

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

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **HOFMEISTER Amin**

Dirección: Pfaugasse 16,

Nacionalidad o Domicilio: 55276 Oppenheim, Alemania

folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/002497

Fecha Marzo 11 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/085404 A1

Fecha Octubre 7 de 2004

⑥ **Título (54)** 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLEÍNAS SUSTITUIDAS, METODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 217/16

A61K31/47.

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Marzo 24 de 2003

(31) Número de Solicitud

103 12 963.4

⑧ **Comprobante de pago** No. 05 - 73,255

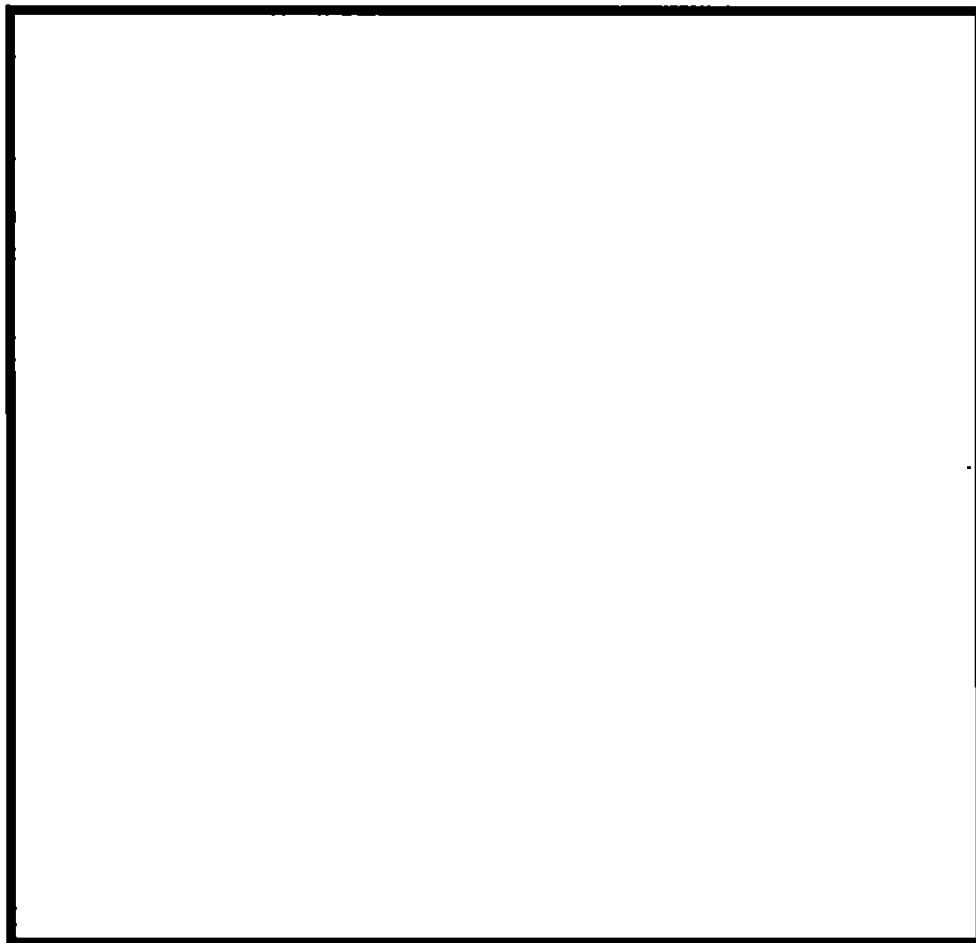
Fecha Septiembre 21 de 2005

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

ANEXOS

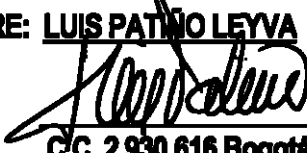
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar 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 indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATINO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
HEINELT Uwe	Mosbacher Strasse 54,	65187 Wiesbaden, Alemania
LANG Hans-Jochen	Rüdesheimer Strasse 7,	65719 Hofheim, Alemania
FRICK Wendelin	Schornmühlstrasse 3,	65510 Hünstetten-Beuerbach, Alemania
BLEICH Markus	Eufinger Strasse 73,	65597 Hünfelden-Dauborn, Alemania
WIRTH Klaus	Robert-Schumann- Ring 104,	65830 Kriftel, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formato PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

RESPONSABLE : _____

4

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radication : 05096255 00000000 Folios: 186
Fec'a (IMP): 2005-09-22 17:00:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 73.255
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE		TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN	A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41401689	21/09/2005	3,999,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

 Ref.: 57414

HOLLMANN 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

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

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)

- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

To(usotros)

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

nombre(s) 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 recibir 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 señas, así como sus traspaños, 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) faculta(mos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes 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 dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo que los apoderados hicieren, aceptar, transigir, comprometer, desistir, revocar, substituir, recibir notificaciones y demás actos que correspondieren o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten 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 Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing 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 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

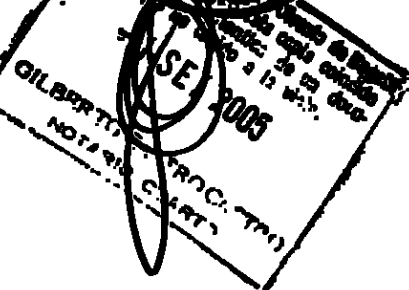

Notary Public
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


Notar

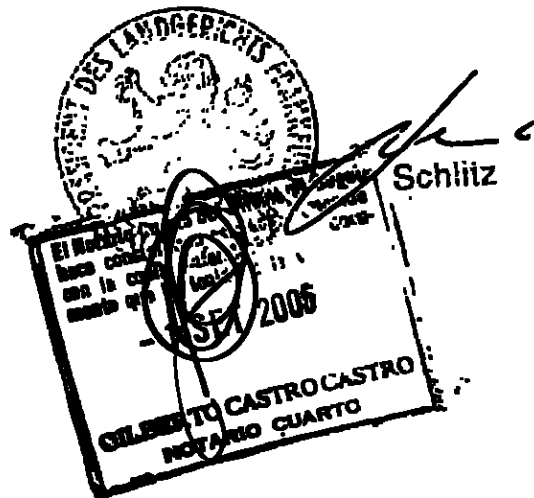


Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Reil
und die Echtheit der unterschriebenen Dienst-
verpflichtung wird hiermit bestätigt.
Ingleichzeit ist bekannt, dass der Vor-
genannte zur Vernehmung zur Verhandlung
befragt war.

Frankfurt am Main, den 11.11.1998

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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 Fischer, 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.

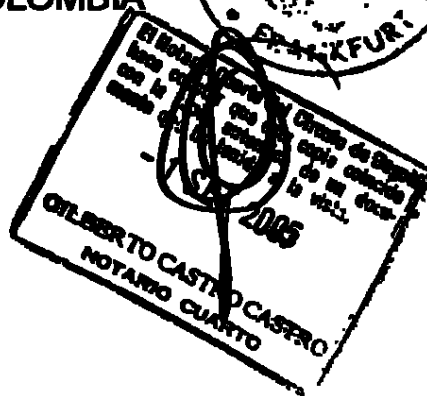
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

70212
7357
200225
AFARET
1952
2015
GILBERTO CASTRO
NOTARIO GUAYO

REC'D - CIVIL RIGHTS DIVISION
JAN 17 1968

2009 JUN 21 AM 20

Bohannan
OFFICE LEGALIZACIONES
- 1000 DE LOS ANGELES -

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,

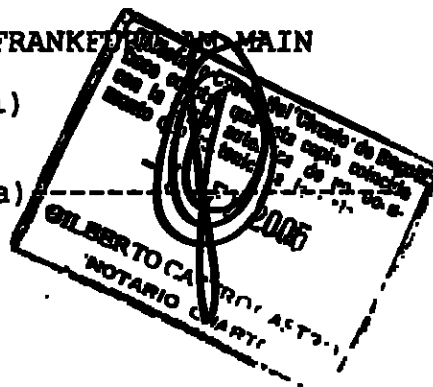
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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 febrero del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2433 Minjusticia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH,
domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN
RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir
y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

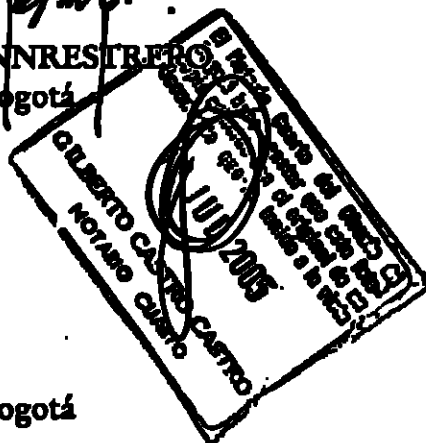
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé
de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted,
que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en
Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas
facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



(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
7. Oktober 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/085404 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 217/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002497

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. März 2004 (11.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 12 963.4 24. März 2003 (24.03.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningsstraße 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFMEISTER, Armin [DE/DE]; Pfangasse 16, 55276 Oppenheim (DE). HEINELT, Uwe [DE/DE]; Mosbacher Straße 54, 65187 Wiesbaden (DE). LANG, Hans-Jochen [DE/DE]; Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin [DE/DE]; Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). BLEICH, Markus [DE/DE]; Buefinger Strasse 73, 65597 Hünfelden-Dauborn (DE). WIRTH, Klaus [DE/DE]; Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Krietal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

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

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

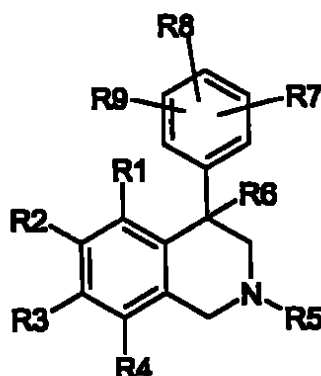
Veröffentlicht:

— 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 OF THE SAME AS MEDICAMENTS, AND MEDICAMENT CONTAINING SUCH COMPOUNDS

(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 to R9 have the designations cited in the patent claims. Medicaments containing this type of compound can be used in the prevention or treatment of various illnesses. Said compounds can be used, inter alia, for renal diseases such as acute or chronic kidney failure, for disturbances of the biliary function, for respiratory disturbances such as snoring or sleep apnoea, or for apoplexy.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I worin R1 bis R9 die in den Ansprüchen wiedergegebenen Bedeutungen haben. Medikamente, die Verbindungen dieses Typs enthalten, sind nützlich bei der Prävention oder Behandlung diverser Erkrankungen. So lassen sich die Verbindungen unter anderem bei Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen, bei Störungen der Gallenfunktion, bei Atemstörungen wie Schnarchen oder Schlafapnoe oder bei Schlaganfall einsetzen.

WO 2004/085404 A1



2
1



2
1

2
1

.

.

Beschreibung

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

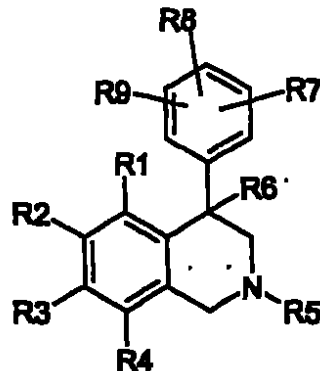
5

Die Erfindung betrifft Verbindungen vom Typ der substituierten 4-Phenyltetrahydroisochinoline. Medikamente, die Verbindungen dieses Typs enthalten, sind nützlich bei der Prävention oder Behandlung diverser Erkrankungen. So lassen sich die Verbindungen unter anderem bei Nierenerkrankungen wie akutem oder

10

chronischem Nierenversagen, bei Störungen der Gallenfunktion, bei Atemstörungen wie Schnarchen oder Schlafapnoen oder bei Schlaganfall einsetzen.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



15 worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_k-(CH₂)_l-Phenyl; Heteroaryl mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen oder 1 O-Atom oder 1 S-Atom, O_h-SO_j-R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18;

k 0 oder 1;

25

l 0, 1, 2, 3 oder 4;

h 0 oder 1;

j 0, 1 oder 2;

R10 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, OH, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, NR13, CO oder CS ersetzt sein können,

R13 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

oder

R11 und R12

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

R14 und R15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können;

oder

R14 und R15

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können;

R16 und R17

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können,

oder

R16 und R17

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

R19 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

5 R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, COR₂₀ oder SO₂R₂₀;

10 R20 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder O-Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_vSO_wR₄₇, COR₄₇, COOR₆₀, NR₅₁R₅₂ oder eine Gruppe -L-G;

25 v 0 oder 1;

w 2 oder 3;

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder NR₄₈R₄₉;

R48 und R49

30 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein

können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR₅₀ ersetzt sein können,

R₅₀ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

5 oder

R₄₈ und R₄₉

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Ring bilden;

10 R₆₀ H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₅₁ und R₅₂

15 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₅₃ ersetzt sein können,

R₅₃ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

20 oder

R₅₁ und R₅₂

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Ring bilden;

25 L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-, -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-, -NR₃₀CONR₃₁-,
-NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁- oder -NR₃₀SO₂NR₃₁-;

R₃₀ und R₃₁

30 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe $C_a(OR_{32})_xH_{2a+1-x}$, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können,
 $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können, C_cH_{2c+1} , wobei zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sind,
 $-(CH_2)_z-COOR_{34}$, $-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$, $-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei ein oder mehrere H-Atome der $-(CH_2)_z$ Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können, $-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$,

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₃₃ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

b 3, 4, 5, 6 oder 7;

y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;

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

z 0, 1, 2, 3 oder 4;

R₃₄, R₃₅, R₃₆ und R₃₇

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₃₈ $-(CH_2)_n-Y$;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein können,

- 5 -COOR₄₄, -CONR₄₅R₄₆, -NHC(NH)NH₂, Phenyl
oder Heteroaryl, wobei die Phenyl- und
Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃,
OH, OCH₃ und NH₂;
R₄₃, R₄₄, R₄₅ und R₄₆
unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2,
3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder
vollständig fluoriert sein können;
- 10 R₃₉ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;
R₄₀ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;
R₄₁ und R₄₂
- 15 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können;
- 20 wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.
- Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten
- 25 R₁, R₂, R₃ und R₄,
unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4,
5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,
30 O-Phenyl, SO₂R₁₀, NR₁₄R₁₅, CONR₁₆R₁₇, COOR₁₈ oder OCOR₁₈;
R₁₀ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können, OH oder NR₁₁R₁₂;

R11 und R12

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R11 und R12

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

R14 und R15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R14 und R15

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

R16 und R17

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R16 und R17

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder O-Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_vSO_w-R47, COR47, COOR60, NR51R52 oder eine Gruppe -L-G;

v 0 oder 1;

w 2 oder 3;

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder NR48R49;

R48 und R49

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R48 und R49

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholliny;

R60 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R51 und R52

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R51 und R52

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

L $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{30}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$, $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$, $-\text{CONR}_{30}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CSNR}_{30}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$, $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$ oder $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$;

wobei R30 und R31

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können, $\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b-1-y}$, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können, $\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$, wobei zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sind, $-(\text{CH}_2)_z\text{COOR}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{SO}_3\text{R}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$, wobei ein oder mehrere H-Atome der $-(\text{CH}_2)_z$ Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können, $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{COOR}_{40}$ oder $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$;

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R32 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R33 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

b 3, 4, 5, 6 oder 7;

y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;

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

z 0, 1, 2, 3 oder 4;

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R38 $-(CH_2)_n-Y$;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, S oder NR43 ersetzt sein können, COOR44, CONR45R46, NHC(NH)NH₂, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃ und NH₂;

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R39 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R41 und R42,

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Trifluoressigsäuresalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18,

R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH, NR11R12,

R11 und R12

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

oder

R11 und R12

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholliny;

R14 und R15

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

oder

R14 und R15

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll und 4-Morpholinyll;

5

R16 und R17

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃,
oder

R16 und R17

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll und 4-Morpholinyll;

10

R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

15 R5 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R6 H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃,
OCOCH₃, OCOCH₂CH₃, OCOCF₃ oder OCOCH₂CF₃;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R₄₇, SO₃R₆₀, COR₄₇, COOR₆₀,
NR₅₁R₅₂ oder eine Gruppe -L-G;

20

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ oder NR₄₈R₄₉;

R48 und R49

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

25

oder

R48 und R49

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll und 4-Morpholinyll;

30

R60 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃;

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

oder

R51 und R52

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden
sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe
1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll und
4-Morpholinyll;

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-, -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-, -NR₃₀CONR₃₁-,
-NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁- oder -NR₃₀SO₂NR₃₁-;

R30 und R31

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder
CH₂CF₃;

G eine Gruppe C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, wobei eine oder mehrere CH₂-
Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können,
C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch
O oder NR₃₃ ersetzt sein können, C_cH_{2c+1}, wobei zwei oder
mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sind,
-(CH₂)_z-COOR₃₄, -(CH₂)_z-SO₃R₃₄, -(CH₂)_z-N⁺R₃₅R₃₆R₃₇,
wobei 1 oder 2 H-Atome der -(CH₂)_z-Einheiten durch OR₃₂-
Gruppen ersetzt sein können, -CR₃₈R₃₉-COOR₄₀ oder
-CR₃₈R₃₉NR₄₁R₄₂;

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R32 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

R33 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

- b 3, 4, 5, 6 oder 7;
 y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;
 c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;
 z 1 oder 2;

5

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃
 oder CH₂CF₃;

R38 $-(CH_2)_n-Y$;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

10

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise
 oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine
 oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, S oder NR⁴³
 ersetzt sein können, COOR⁴⁴, CONR⁴⁵R⁴⁶,
 NHC(NH)NH₂, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die
 Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können
 mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der
 Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃ oder NH₂;

15

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃,
 CF₃ oder CH₂CF₃;

20

R39 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;R40 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R41 und R42

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
 CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder
 COCH₂CF₃;

25

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert
 sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten
R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, NR14R15,
5 CONR16R17, COOR18 oder OCOR18;

R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

10 R14 und R15

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

R16 und R17

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

15 R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R5 CH₃;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
20 OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60,
NR51R52 oder eine Gruppe -L-G;

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ oder NR48R49;

R48 und R49

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
25 COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

oder

R48 und R49

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander
verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus
30 der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny,

1-N-Methyl-piperazinyll und 4-Morpholinyll;

R60 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃;

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃

oder

R51 und R52

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe

1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll und 4-Morpholinyll;

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-, -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-, -NR₃₀CONR₃₁-,
-NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁- oder -NR₃₀SO₂NR₃₁-;

R30 und R31

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃
oder CH₂CF₃;

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können, C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können, C_cH_{2c+1}, wobei zwei oder mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sind,
-(CH₂)_z-COOR₃₄, -(CH₂)_z-SO₃R₃₄, -(CH₂)_z-N⁺R₃₅R₃₆R₃₇,
wobei 1 oder 2 H-Atome der -(CH₂)_z-Einheiten durch OR₃₂-
Gruppen ersetzt sein können, -CR₃₈R₃₉-COOR₄₀ oder
-CR₃₈R₃₉NR₄₁R₄₂;

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R32 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

R33 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

b 3, 4, 5, 6 oder 7;

y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;

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

z 1 oder 2;

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃
oder CH₂CF₃;

R38 -(CH₂)_n-Y;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine
oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, S oder NR₄₃
ersetzt sein können, COOR₄₄, CONR₄₅R₄₆,
NHC(NH)NH₂, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die
Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können
mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der
Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃ oder NH₂;

R₄₃, R₄₄, R₄₅ und R₄₆

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃,
CF₃ oder CH₂CF₃,

R₃₉ H;

R₄₀ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R₄₁ und R₄₂

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder
COCH₂CF₃;

wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen R1 und R3 durch H beschrieben werden.

In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen R2 und R4 durch Cl beschrieben werden.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen R5 beschrieben wird durch H, CH₃ oder CF₃.

In einer anderen Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen R6 beschrieben wird durch H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃ oder OCOCH₃, bevorzugt sind dabei Verbindungen, in denen R6 durch H beschrieben wird.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen R7, R8 und R9 unabhängig voneinander beschrieben werden durch H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃, SO₂R₄₇, SO₃R₆₀, COR₄₇, COOR₆₀, NR₅₁R₅₂ oder eine Gruppe -L-G, wobei

R₄₇ H, CH₃ oder NR₄₈R₄₉;

R₄₈ und R₄₉

unabhängig voneinander H, CH₃ oder COCH₃;

R₆₀ H, CH₃;

R₅₁ und R₅₂

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃ oder COCH₃;

L -NR₃₀CO-, -CONR₃₀- oder -NR₃₀CONR₃₁-;

R₃₀ und R₃₁

H;

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y},

wobei eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, C_cH_{2c+1},

wobei zwei oder mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt

sind, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₂-SO₃H, -(CH₂)₂-N⁺(CH₃)₃, wobei

1 oder 2 H-Atome der $-(CH_2)_2-$ Einheiten durch OH-Gruppen ersetzt sein können, $-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$

a 3, 4, 5 oder 6;

x 2, 3, 4 oder 5;

R₃₂ H;

b 5 oder 6;

y 2, 3, 4 oder 5;

c 6, 7 oder 8;

R₃₃ H oder CH₃;

R₃₈ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, CH₂OH, CH₂SH, CH₂NH₂, CH(OH)CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂COOH, CH₂CONH₂, CH₂CH₂COOR₄₄, CH₂CH₂CONH₂, COOH, Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Imidazolyl oder 3-Indolyl;

R₃₉ H;

R₄₀ H, CH₃ oder CH₂CH₃;

R₄₁ und R₄₂

unabhängig voneinander H, CH₃ oder COCH₃;

R₄₄ H, CH₃ oder CH₂CH₃;

wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert sein muss.

In einer Ausführungsform sind dabei Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch LG beschrieben wird und die anderen Reste R₇, R₈, R₉ durch H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃, SO₂R₄₇, SO₃R₆₀, COR₄₇, COOR₆₀ oder NR₅₁R₅₂ beschrieben werden, insbesondere durch Wasserstoff oder COOH; besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen einer der Reste R₇,

R8 oder R9 durch LG beschrieben wird und die anderen Reste R7, R8, R9 durch H beschrieben werden

5 In einer Ausführungsform werden Verbindungen der Formel bevorzugt, in denen zwei der Reste R7, R8 oder R9 durch LG beschrieben werden und einer der Reste R7, R8 oder R9 durch Wasserstoff.

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe

10 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
15 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-
20 hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,
25 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-
30 trimethyl-ammonium)-hamstoff-chlorid,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2-yl}-hamstoff,

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-hamstoff,

3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid,

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

2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure,

10 2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure,

2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid,

N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2-yl]-hamstoff,

15 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-hamstoff,

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2-yl}-hamstoff,

20 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,

1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,

5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,

25 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,

5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,

30 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,

5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,

- 2-[3-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure,
2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 5 2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-
imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,
2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-
- 10 Imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
- 15 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
- 20 essigsäure;
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
- 25 {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
- 30 essigsäureethylester,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

5 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

10 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

15 [4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

20 [3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester

und

[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

25

Ganz speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe
(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-
30 tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

- (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
- (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 5 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
- 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
- 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-
- 10 ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,
- 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-hamstoff,
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-hamstoff,
- 15 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)-hamstoff-chlorid,
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff,
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-
- 20 bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff,
- 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid,
- 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid,
- 25 (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure,
- (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure,
- (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-
- 30 bernsteinsäure-4-amid,
- N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-hamstoff,

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-N'-bensteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff,

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-N'-bensteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff,

5 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff,

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff,

10 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,

1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,

1-[3-((R)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,

15 1-[3-((S)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,

5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,

20 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,

5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,

5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,

25 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,

(S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure,

30 (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(S)-2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,

(S)-2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,

5 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

10 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure,

15 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

20 {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

25 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

30 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

5 {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

10 [4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester

15 und

[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

20 Die unter G beschriebenen Gruppen der Form $C_a(OR_{32})_xH_{2a+1-x}$ können sowohl
geradkettig als auch verzweigt vorliegen. Man gelangt somit zu polyhydroxylierten
Alkylketten, wie sie sich beispielsweise von Monosaccharidbausteinen ableiten, die
über eine Linkereinheit L an den Phenylrest angebunden sind. Entsprechend
beschreibt die Formel $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$ bevorzugt polyhydroxylierte, cyclische

25 Alkylsubstituenten. Durch Austausch einer CH_2 -Einheit durch O gelangt man zum
Beispiel in die Klasse der pyranosiden oder furanosiden Kohlenhydratbausteine, wie in
Beispiel 9 verwirklicht. G kann sich ebenso aus der Gruppe der Aminosäuren ableiten,
die über die Aminosäureamino- oder die Aminosäurecarboxylfunktion angebunden
sind, wobei dabei die Amino- oder Carbonylfunktion zu der Linkereinheit L gezählt
30 wird. Die Aminosäureselbstenketten finden sich damit in R38 wieder.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Enantiomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische in allen Verhältnissen derselben vorliegen.

5

Die vorliegende Erfindung umfasst alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formeln I.

- Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie
- 10 Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-Methylpropyl), tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl), n-Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl,
- 15 Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 oder 17, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen
- 20 substituiert sein, zum Beispiel mit Hydroxy. In den Alkylresten können eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, NH oder N-Alkyl ersetzt sein.

- Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie
- 25 Substituenten tragen beispielsweise in Fluoralkenylresten. Die Alkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl oder Heptenyl. In Alkenylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Alkenylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, zum Beispiel mit Hydroxy. In den Alkenylresten können
- 30 eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, NH oder N-Alkyl ersetzt sein.

Acylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen. Beispiele für Acylreste sind Formyl, Acetyl, Propionyl oder Butyryl. In Acylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein.

5

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. In Cycloalkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, zum Beispiel mit Hydroxy. Die Cycloalkylreste können auch verzweigt als Alkyl-cycloalkyl oder Cycloalkyl-alkyl vorliegen, zum Beispiel Methyl-cyclohexyl oder Cyclohexyl-methyl. In den Cycloalkylresten können eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, NH oder N-Alkyl ersetzt sein.

10

15 Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten. Dies gilt ebenso für substituierte Phenylreste in Gruppen wie Phenylalkyl, Phenylcarbonyl, etc. Phenylalkylreste sind zum Beispiel
20 Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,4,5-
25 Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden.

20

25

Heteroarylreste sind aromatische Ringverbindungen, in denen ein oder mehrere Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine
30 Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position. Heteroarylreste können

30

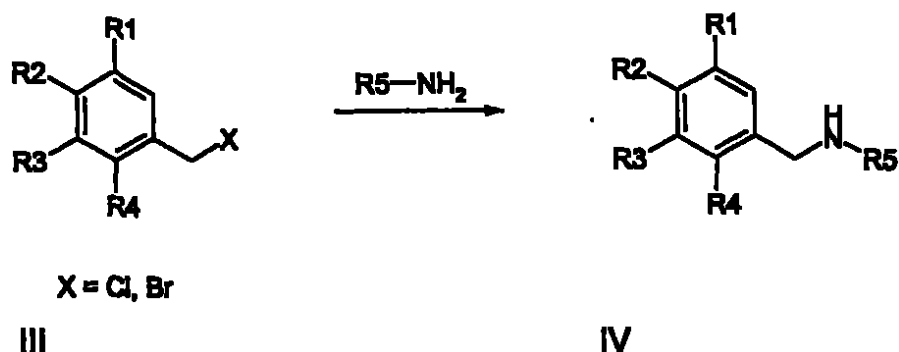
unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Als Heteroaryle gelten beispielsweise 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 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-Isotiazolyl, 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-Chinazolinyll, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyll. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also zum Beispiel 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl. Bevorzugt sind dabei die 5- oder 6-gliedrigen Heterocyklen, zum Beispiel Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl und Pyridyl.

Als CH₂-Einheiten gelten auch die in einer Alkylkette terminalen CH₃-Gruppen, die in diesem Zusammenhang als CH₂-H Gruppierungen aufgefasst werden.

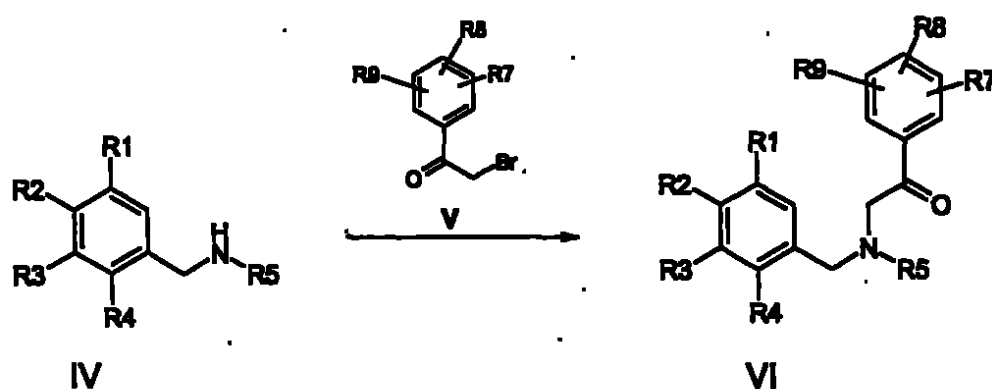
Beschrieben werden auch Methoden zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Die hier beschriebenen Verbindungen der Formel I lassen sich ausgehend von den Benzylamin-Vorläufern IV herstellen. Diese wiederum können, falls nicht käuflich erhältlich, nach dem Fachmann bekannten Standardverfahren aus den entsprechenden Benzylchloriden oder -bromiden III und dem entsprechenden Amin synthetisiert werden.

31



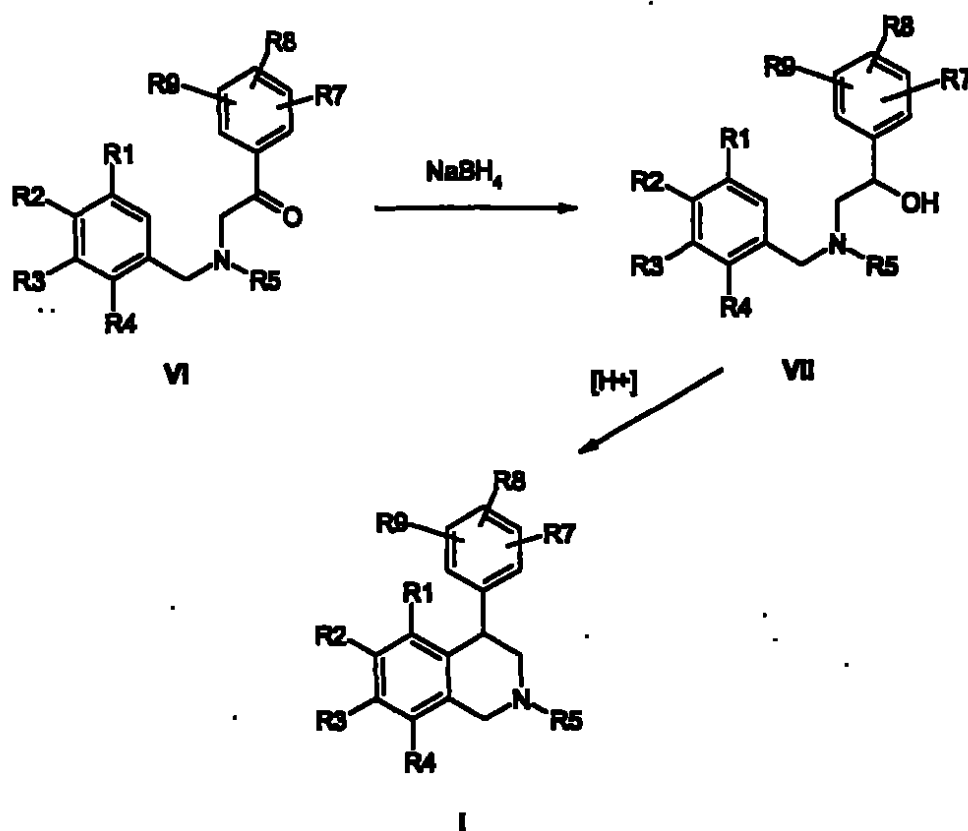
Die so erhaltenen Benzylamine IV, werden in dem Fachmann bekannter Weise mit
 5 den entsprechend substituierten alpha-Bromacetophenonverbindungen V alkyliert.



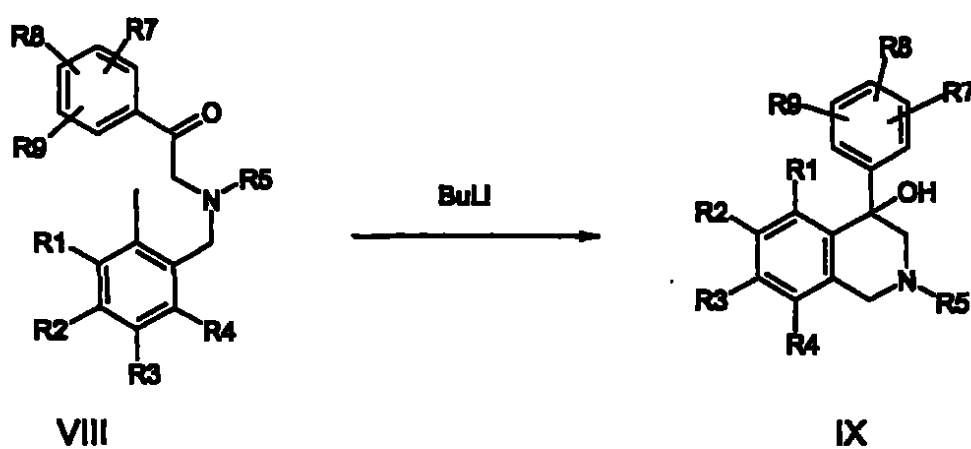
10 Die alpha-Bromacetophenonverbindungen V lassen sich in literatur-bekannten Verfahren aus den entsprechenden Acetophenonvorläufern durch Bromierung gewinnen.

Durch Reduktion der Carbonylgruppierung in VI und anschließender säurekatalysierter
 15 Cyclisierung der entsprechenden Alkohole VII (vgl. Tetrahedron Lett.; 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int.; 1995, 27, 513) können die gewünschten Tetrahydroisochinolone I nach bekannten Verfahren gewonnen werden.

32

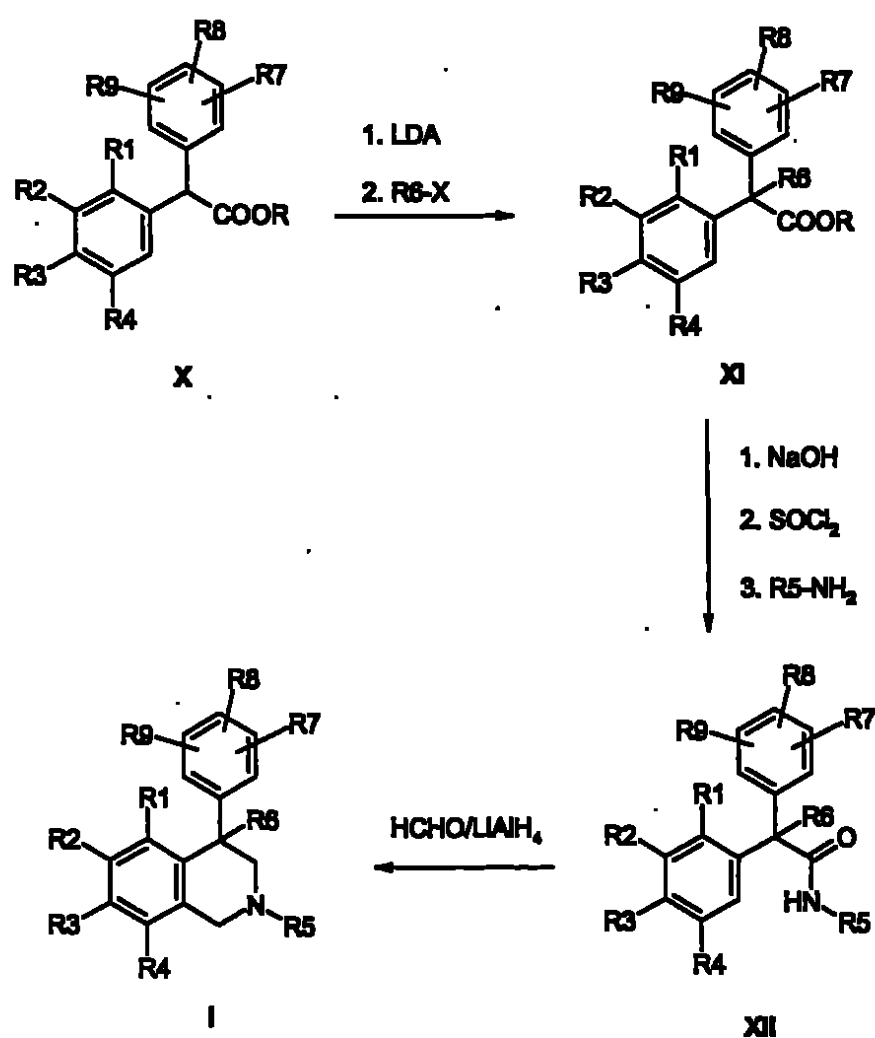


Für R6 ungleich H lassen sich die gewünschten Verbindungen der Formel I zum Beispiel aus den Iodiden VIII (vgl. Chem. Pharm. Bull.; 1994, 42, 67) durch Halogen-Metall-Austausch und anschließend nucleophilen Angriff der intermediären lithiumorganischen Spezies an der Carbonylgruppe herstellen (vgl. Chem. Pharm. Bull.; 1995, 43, 1543).



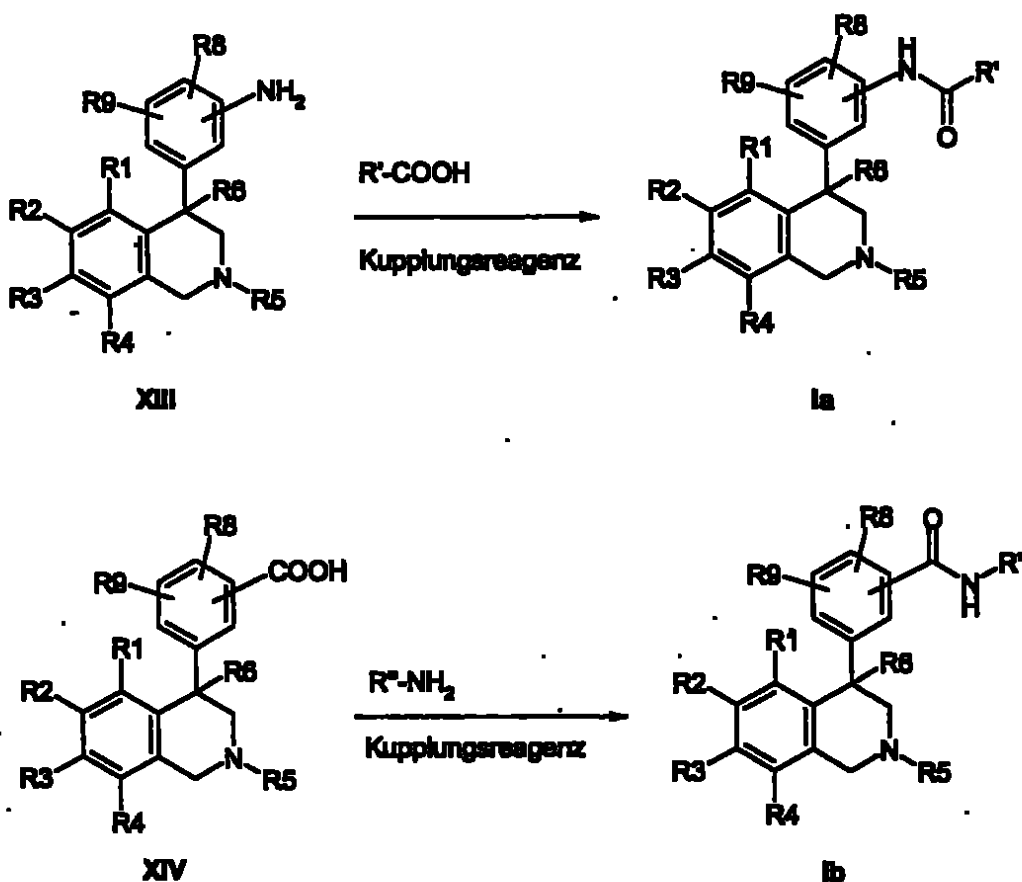
Die dabei synthetisierten tertiären Alkohole IX lassen sich durch bekannte Methoden in weitere Derivate, wie zum Beispiel die daraus abgeleiteten Ether oder Ester überführen.

- 5 Zur Herstellung alkylverzweigter Analoge (I) können die entsprechenden Diphenyl-essigsäureester X in alpha-Stellung nach bekannten Methoden mit R6 alkyliert werden. Die gewünschten Produkte 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).



- Die Anbindung der Substituenten L-G in die Positionen R7, R8 oder R9 kann beispielsweise durch eine Amidbindung erfolgen. In diesem Falle wird durch die oben

beschriebenen Syntheserouten sichergestellt, dass mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 als NH₂- oder COOH-Gruppe vorliegt. Die Anbindung eines polaren Restes kann in dem Fachmann bekannter Weise durch Kupplung polarer Carbonsäuren (zum Beispiel Gluconsäure, die entsprechend geschützt vorliegen muss) mit der NH₂-Verbindung XIII oder durch Kupplung polarer Amine (zum Beispiel Glucamin) mit der entsprechenden -COOH-Verbindung XIV erfolgen, wobei die Carbonsäureanilide Ia, bzw. die Carbonsäureamide Ib entstehen.



In den Verbindungen der Formeln II bis XIV haben die Reste R1 bis R9 die oben genannte Bedeutung oder es liegen funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Vorstufen vor.

Ebenso lassen sich aus den Vorläufermolekülen XIII in dem Fachmann bekannter Weise die davon abgeleiteten Harnstoff- oder auch Thioharnstoffverbindungen herstellen.

Es konnte gezeigt werden, dass Verbindungen der Formel I hervorragende Inhibitoren des Natrium-Wasserstoffaustauschers (NHE), insbesondere des Natrium-Wasserstoffaustauschers vom Subtyp 3 (NHE3), darstellen.

5 Tetrahydroisochinoline als Inhibitoren des Natrium-Wasserstoffaustauschers vom Subtyp 3 (NHE3) sind bereits in der Patentanmeldung WO03048129 beschrieben. In der Patentanmeldung WO03055880 ist die verwandte Verbindungsklasse der Tetrahydroisochinolinium-Salze als NHE3-Inhibitoren beschrieben. Die Eigenschaften dieser Verbindungen sind jedoch in verschiedener Hinsicht noch nicht befriedigend,
10 und es besteht weiterhin Bedarf an Verbindungen mit einem günstigeren pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Eigenschaftsprofil, die zur Behandlung unterschiedlichster Krankheiten geeignet sind.

Der NHE3 wird im Körper verschiedener Spezies bevorzugt in der Galle, dem Darm
15 und in der Niere gefunden (Larry Fliegel et al, Biochem. Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), ließ sich aber auch im Gehirn nachweisen (E. Ma et al. Neuroscience 79: 591 - 603).

Aufgrund ihrer unerwarteten NHE-Inhibitorischen Eigenschaften eignen sich die
20 Verbindungen der Formel I zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch eine Aktivierung bzw. durch einen aktivierten NHE verursacht werden. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen betrifft die Prävention und die Behandlung akuter und chronischer Krankheiten in der Veterinär- und in der Humanmedizin.

25 So eignen sich die erfindungsgemäßen Inhibitoren des NHE zur Behandlung von Krankheiten, die durch Ischämie und / oder durch Reperfusion hervorgerufen werden.

Die hier beschriebenen Verbindungen sind Infolge ihrer pharmakologischen
30 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

5 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

10 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

15 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

20 Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind.

Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

25 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), muskulärbedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei

30 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.

Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen und zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens.

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.

Außerdem eignen sich die hier beschriebenen Verbindungen als Medikamente zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen und Störungen, die durch Übererregbarkeit des Zentralnervensystems ausgelöst werden, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des epileptischen Formenkreises, zentral ausgelösten klonischen und tonischen Spasmen, psychischen Depressionszuständen, Angsterkrankungen und Psychosen. Dabei können die hier beschriebenen NHE-Inhibitoren allein angewandt werden oder in Kombination mit anderen antiepileptisch wirkenden Substanzen oder antipsychotischen Wirkstoffen, oder Carboanhydratasehemmern, beispielweise mit Acetazolamid, sowie mit weiteren Inhibitoren des NHE oder des Natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE).

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.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft zur Prävention und Therapie von akuten und chronischen Erkrankungen des Darmtrakts verwendet werden, die durch ischämische Zustände im Intestinalbereich und / oder durch nachfolgende Reperfusion ausgelöst werden. Solche Komplikationen können

beispielsweise durch mangelnde Darmperistaltik hervorgerufen werden, wie sie z.B. häufig nach chirurgischen Eingriffen, bei Darmverstopfung oder stark verminderter Darmtätigkeit zu beobachten sind.

- 5 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 Proliferation von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten
- 10 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, Mittel gegen das chronische Nierenversagen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen des
- 15 Herzens, sowie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, beispielsweise des Herzens und der Prostata verwendet werden, und somit zur Prävention und Behandlung der Herzinsuffizienz (congestive heart failure) oder bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie benutzt werden.
- 20 Die erfindungsgemäßen 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
- 25 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 und diabetischer Spätkomplikationen, proliferativer Erkrankungen usw.
- 30 Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese und zur Behandlung des Bluthochdrucks, beispielsweise der essentiellen Hypertonie, geeignet, da sie die Rückresorption von NaCl im tubulären

System der Niere vermindern oder vollständig inhibieren. Entsprechend sind sie auch hervorragend als Kombinations- und Formulierungspartner für Arzneimittel geeignet, die zur Bluthochdruckbehandlung verwendet werden. So können sie beispielsweise mit thiazid-artig wirkenden Diuretika, Loop-Diuretika, Aldosteron- und

- 5 Pseudoaldosteron-Antagonisten, wie Hydrochlorothiazid, Indapamid, Polythiazid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Bumetanid, Amilorid, Triamteren kombiniert werden. Weiterhin können die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung in Kombination mit ACE-Hemmern, wie beispielsweise Ramipril, Enalapril oder Captopril verwendet werden. Weitere günstige Kombinationspartner sind auch β -Blocker.
- 10 Die beschriebenen NHE-Inhibitoren können ebenfalls in der Prävention und zur Behandlung thrombotischer Erkrankungen verwendet werden, da sie als NHE-Inhibitoren sowohl die Plättchenaggregation selbst inhibieren können und darüber hinaus die überschüssige Freisetzung von Gerinnungsmediatoren, insbesondere des von Willebrand Faktors hemmen bzw. verhindern können. Deshalb sind die NHE-
- 15 Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombinierbar mit weiteren antikoagulativen Wirkstoffen wie beispielsweise Acetylsalizylsäure, Thrombinantagonisten, Faktor Xa-Antagonisten, fibrinolytisch wirkenden Arzneistoffen, Faktor-VIIa-Antagonisten usw. Eine kombinierte Anwendung der vorliegenden NHE-Inhibitoren mit NCBE-Inhibitoren ist besonders günstig.
- 20 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
- 25 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
- 30 Risikofaktor ausschalten. Die erfindungsgemäßen Inhibitoren des NHE können in günstiger Weise auch mit anderen antiarteriosklerotischen Wirkstoffen kombiniert werden, wie einem Stoff aus der Klasse der Fibrate, einem Upregulator der LD2

Rezeptoraktivität, wie MD-700 und LY295427, oder einem Cholesterol- oder Gallensäure-Resorptionshemmer oder einem Antihypercholesterolemikum aus der Klasse der Statine, wie beispielsweise Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin.

Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind
5 Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, peripherer Gefäßkrankheiten, wie claudicatio intermittens, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

- 10 Die genannten Verbindungen können ebenfalls zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die durch Protozoen verursacht werden und eignen sich insbesondere als Antimalariamittel.

Darüber hinaus eignen sich die Verbindungen zur Bekämpfung saugender Parasiten, wie Moskitos, Zecken, Flöhen und Pflanzenschädlingen.

15

Entsprechend ihrer protektiven Wirkungen sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Gesunderhaltung und Lebensverlängerung geeignet.

20

Generell können die hier beschriebenen NHE-Inhibitoren in günstiger Weise mit anderen, den intrazellulären pH-regulierenden Verbindungen kombiniert werden, wobei Inhibitoren der Enzymgruppe der Carboanhydratase, Inhibitoren der Bicarbonationen transportierenden Systeme wie des Natrium-Bicarbonat-Cotransporters oder des Natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers, sowie andere NHE-Inhibitoren, beispielsweise mit inhibitorischer Wirkung auf andere NHE-Subtypen, als Kombinationspartner infrage kommen, weil durch sie die
25 pharmakologisch relevanten pH-regulierenden Effekte der hier beschriebenen NHE-Inhibitoren verstärkt werden können.

30

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 mit abführender Wirkung zur Prävention und Behandlung intestinaler Verstopfungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das

5 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

10 Behandlung von Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese und der Atherosklerose; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch endotheliale Dysfunktion

15 ausgelöst werden; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, mit Diuretika, Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Eine Kombination eines NHE-

20 Inhibitors der Formel I mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (z. B. Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I steigert, erweist sich als günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem

25 Wirkstoffeinsatz.

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

30 hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.

Die Erfindung betrifft auch Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und / oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, ebenso wie Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und / oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze enthalten, können zum Beispiel oral, parenteral, intramuskulär, intravenös, rektal, nasal, durch Inhalation, subkutan oder durch eine geeignete transkutane Darreichungsform appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen der Formel I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin und im Pflanzenschutz. Die Arzneimittel enthalten Wirkstoffe der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze im allgemeinen in einer Menge von 0.01 mg bis 1 g pro Dosis Einheit.

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, Dispergiemittel, 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.

5

Zur subkutanen, perkutanen 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.

10

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 Lösungsmittel, 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.-%.

15

20

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.

25

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,1 mg/kg, bis höchstens 30 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. In akuten Situationen, etwa unmittelbar nach Erleiden apnoetischer Zustände im Hochgebirge, können auch

30

noch höhere Dosen notwendig werden. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 300 mg/kg pro Tag notwendig werden. Die Tagesdosis kann auf eine oder mehrere, zum Beispiel bis zu 4 Einzeldosen verteilt werden.

5

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyden, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I an einer sauren Gruppe deprotoniert werden und beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw.

10

15

20 Versuchsbeschreibungen und Beispiele

Liste der verwendeten Abkürzungen:

	R_t	Retentionszeit
25	TFA	Trifluoressigsäure
	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
	eq	Äquivalente
	LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
	MS	Mass Spectroscopy
30	ESI	Elektrospray-Ionisation
	RT	Raumtemperatur
	THF	Tetrahydrofuran

TOTU O-[(Ethoxycarbonyl)-cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-
tetramethyluronium-tetrafluoroborat

DMSO Dimethylsulfoxid

abs. absolut(es)

5 Zers. Zersetzung

DMF Dimethylformamid

DMAP 4-Dimethylaminopyridin

HOBt 1-Hydroxybenzotriazol

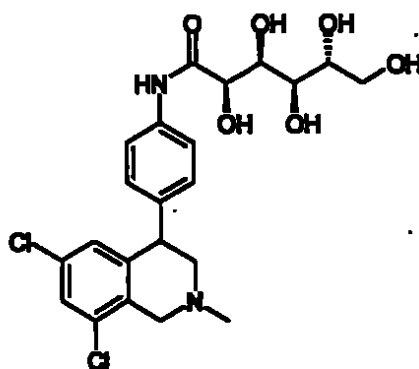
DIC Diisopropylcarbodiimid

10 i. Vak. im Vakuum

ACN Acetonitril

DEA Diethylamin

Beispiel 1: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-
15 methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid



Zwischenprodukt 1: 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin

20 wurde nach literaturbekannten Methoden hergestellt (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Zwischenprodukt 2: N-[4-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid

wurde in dem Fachmann bekannter Weise durch Bromierung von N-(4-Acetyl-phenyl)-acetamid synthetisiert.

25 Die Ausgangsverbindung (0,256 mol) wurde 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 Stunden wurde auf Raumtemperatur abkühlen lassen und die Reaktionsmischung auf

1 l Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 60 g der Titelverbindung isoliert wurden (Schmp.: 192°C).

Zwischenprodukt 3: N-[4-[2-(2,4-Dichloro-benzylamino)-acetyl]-phenyl]-acetamid

- 5 37,1 g (0,195 mol) des Zwischenprodukts 1 wurden in 400 ml Dioxan vorgelegt und mit einer Lösung aus 60 g (0,234 mol) des Zwischenprodukts 2 in 600 ml Dioxan versetzt. Es wurden 134 ml Triethylamin zugegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, mit NaHCO₃ und H₂O gewaschen,
10 mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der hierbei anfallende ölige Rückstand wurde mit einem Essigester/Ether-Gemisch verrieben, wobei 36 g des Zwischenprodukt 3 in Form eines kristallinen Feststoffs anfielen (Schmp.: 115-117°C).

Zwischenprodukt 4: N-[4-[2-(2,4-Dichloro-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-phenyl]-acetamid

- 15 36 g (0,099 mol) des Zwischenprodukts 3 wurden in 500 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 7,8 g (2 eq) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde noch 30 min bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz eingeeengt und der Rückstand zwischen 1 N HCl und Essigester verteilt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, auf pH 9 eingestellt und zweimal mit
20 Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt konnte ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

25 Zwischenprodukt 5: 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 wurden in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 250 ml konz. H₂SO₄ tropfenweise versetzt. Es wurde 2 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf
30 Eiswasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde in 300 ml 1 N NaOH aufgenommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Trocknen der organischen Phasen und Einnengen lieferte ein Rohprodukt, das mit Diisopropylether

verrieben wurde, wobei 11,7 g der Titelverbindung als kristalliner Feststoff isoliert wurden (Schmp.: 205-206°C).

Zwischenprodukt 6: 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 (Zwischenprodukt 5) wurden in 100 ml 20%iger Natriumethanolat-Lösung gelöst und vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wurden weitere 2,0 g (29,4 mmol) festes Natriumethanolat zugegeben und noch drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 200 ml H₂O aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Zur weiteren Reinigung erfolgte eine Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Heptan 1:1), wobei das Anilin in quantitativer Ausbeute als gelbliches Öl erhalten wurde.

Zwischenprodukt 7: 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid

Die Titelverbindung wurde nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert (Org. Syntheses, 1961, 41, 79-82).

Zwischenprodukt 8: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

614 mg (2,0 mmol) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Zwischenprodukt 6) wurden in 20 ml Pyridin vorgelegt und bei 0 °C mit einer Lösung aus 1,28 g (3,0 mmol) 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Es wurde 15 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde einmal mit H₂O, einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, zweimal mit 1 N HCl und noch einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (1,12 g) konnte ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

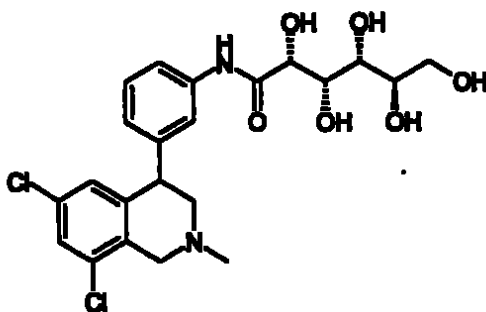
1: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

Das in Zwischenprodukt 8 erhaltene Rohprodukt wurde in 30 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 452 mg (8,4 mmol) Natriummethanolat portionsweise versetzt. Nach ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde mit 1 N HCl ein pH-Wert von etwa 7 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch lieferte 373 mg der Titelverbindung als leicht gelben Feststoff.

1a: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid

201 mg (0,4 mmol) (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid (Beispielverbindung 1) wurden in 75 ml H₂O aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 4,14 ml einer 0,1 M HCl versetzt. Es wurde 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 177 mg des gewünschten Hydrochlorides erhalten wurden.

Beispiel 2: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid



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

Ausgehend von 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) und N-[3-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid (vgl. Beispiel 1, Zwischenprodukt 2) wurde das Anilinderivat 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (vgl. Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen

5 Syntheseroute dargestellt.

Zwischenprodukt 2: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

3,1 g (10 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-
10 phenylamin (Zwischenprodukt 1) wurden in 100 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 1,2 Äquivalenten 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid in 60 ml Dichlormethan versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigte, wurde eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde einmal mit H₂O, einmal mit
15 gesättigter NaHCO₃-Lösung, zweimal mit 1 N HCl und noch einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (6,91 g) konnte ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

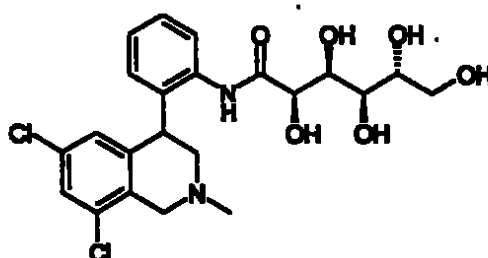
2: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

6,91 g des Rohprodukts aus Zwischenprodukt 2 wurden in 200 ml Methanol bei Raumtemperatur mit 2,79 g (51,7 mmol) Natriummethanolat versetzt. Nach ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde mit 1 N HCl ein pH-Wert von etwa 7 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in ges.
25 NaHCO₃-Lösung aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch lieferte 2,05 g der Titelverbindung als leicht gelben Feststoff.

30 2a: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid

300 mg (0,6 mmol) (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid (Beispielverbindung 2) wurden in 100 ml H₂O aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 6,18 ml einer 0,1 M HCl versetzt. Es wurde 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 294 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten wurden.

Beispiel 3: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid



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)) wurden in 200 ml Eisessig gelöst. Man gab 127 ml 33%-iger HBr in Eisessig zu und ließ dann bei Raumtemperatur 8,75 ml (0,175 mol) Brom langsam zulaufen. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in 1,5 L Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, gut mit Eiswasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt enthielt laut HPLC und NMR etwas Edukt und doppelt bromiertes Produkt, war aber für die weitere Umsetzung sauber genug (ca. 85%lg).

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-Dichlorobenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) wurden in 200 ml Dioxan gelöst. Dazu gab man 19,98 g des Rohproduktes der vorstehenden Bromierung, ebenfalls in 200 ml Dioxan gelöst, und 45 ml Triethylamin.

Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde evaporiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (20,4 g) war laut NMR für die weitere
5 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) wurden in 200 ml Methanol gelöst und im Eisbad auf < 5 °C gekühlt. Dazu gab man unter gutem Rühren portionsweise 4,3 g (109 mmol) Natriumborhydrid, so dass die Innentemperatur 10 °C nicht überschreitet. Anschließend wurde noch 30 Min. im Eisbad und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Stehen über Nacht wurde der Ansatz evaporiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, 3x mit Wasser und 1x mit Kochsalzlösung
10 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (19,4 g)
15 wurde 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 wurden in 300 ml Methanol gelöst. Man gab 200 ml konzentrierte Salzsäure zu und rührt 10 Stunden bei 50 °C. Man ließ abkühlen, goss den Ansatz in Wasser und stellt den pH-Wert mit 20%-iger NaOH auf 10-12 ein. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und evaporiert. Das Rohprodukt (9,9 g) enthielt etwas Kochsalz, was jedoch für die weitere
20 Umsetzung nicht störte.
25

Zwischenprodukt 5: 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenylamin

9,9 g des Rohproduktes aus der vorhergehenden Stufe wurden in 350 ml Chloroform gelöst. Unter Kühlung im Eisbad ließ man 123 ml konzentrierte Schwefelsäure zutropfen. Man rührt 2 Stunden im Eisbad nach, ließ dann langsam auf Raumtemperatur kommen und erhitze schließlich über Nacht auf 50 °C. Der
30

abgekühlte Ansatz wurde auf Eis gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt (pH > 10). Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase 2x mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und evaporiert.

5

Zwischenprodukt 6: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

- 614 mg (2,0 mmol) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Zwischenprodukt 5) wurden in 20 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 1,5 Äquivalenten 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigte, wurde eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde einmal mit H₂O, einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, zweimal mit 1 N HCl und noch einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (1,27 g) konnte ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

15

3: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

- 1,27 g des Rohprodukts aus Zwischenprodukt 6 wurden in 30 ml Methanol bei Raumtemperatur mit 513 mg (9,5 mmol) Natriummethanolat versetzt. Nach ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde mit 1 N HCl ein pH-Wert von etwa 7 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden noch einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch lieferte 313 mg der Titelverbindung als leicht gelben Feststoff.

25

3a: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid

30

145,5 mg (0,3 mmol) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-gluconsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid (Beispielverbindung 3) wurden in 75 ml H₂O aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 3,0 ml einer 0,1 M HCl versetzt.

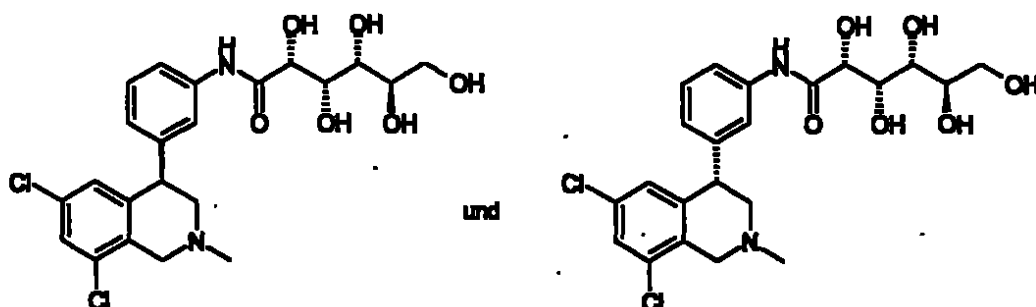
Es wurde 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 149 mg des

5 gewünschten Hydrochlorides erhalten wurden.

Beispiel 4:

4a: (R)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid und

10 4b: (S)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid



15 2,0 g der Beispielverbindung 2 wurden an einer chiralen Phase in die beiden Diastereomeren getrennt.

Präparative Trennbedingungen bei Basislinientrennung:

Chirale Säule: Chiralpak AD9 250 x 50 mm + Chiralpak AD2 250 x 50 mm

20 Solvent: Heptan:Ethanol:Methanol 2:1:1

Flußrate: 150 ml/min

Analytische Daten an einer chiralen Phase:

Chirale Säule: Chiralpak ADH/40 250 x 4,6

25 Solvent: Heptan:Ethanol:Methanol 2:1:1

Flußrate: 1 ml/min

Temperatur: 30 °C

Retentionszeit des Diastereomers A: 4,5 Minuten,

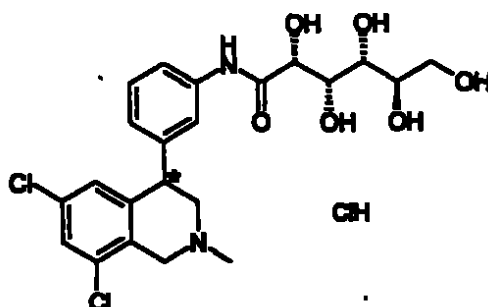
Ausbeute des Diastereomers A: 988 mg;

Retentionszeit des Diastereomers B: 7,5 Minuten,

Ausbeute des Diastereomers B: 942 mg.

5

Beispiel 5: (R oder S)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid hydrochlorid



10

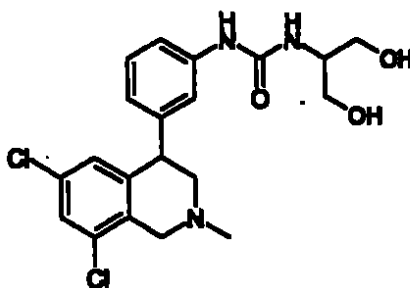
300 mg (0,6 mmol) (R oder S)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

(Beispielverbindung 4a oder 4b; Diastereomer B) wurden in 20 ml H₂O aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 6,18 ml einer 0,1 M HCl versetzt. Es wurde 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 297 mg des gewünschten Hydrochlorides erhalten wurden.

15

Beispiel 6: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff

20



Zwischenprodukt 1: [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid

350 mg (1,1 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispielverbindung 2, Zwischenprodukt 1) wurden in 17,5 ml

- 5 Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 230 mg (1,1 mmol) 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 wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt konnte ohne weitere Reinigung weiter
- 10 umgesetzt werden.

6: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff

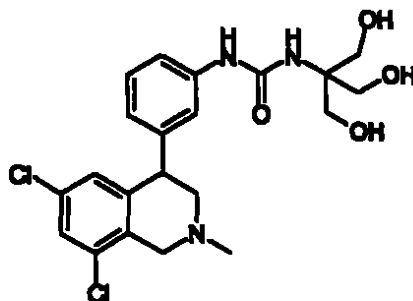
- 1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1) wurden
- 15 in 30 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 200,5 mg (2,2 mmol) 2-Amino-1,3-propandiol in 25 ml abs. DMF versetzt. Es wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und gesättigter NaHCO₃-Lösung
- 20 verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Chromatographie des so erhaltenen Rohprodukt an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol-Gemisch) lieferte 500 mg des gewünschten Hamstoffs.

25

6a: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff-Hydrochlorid

- 200 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff (Beispielverbindung 6) wurden in 40 ml einer
- 30 0,1 M HCl gelöst, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 194 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten wurden.

Beispiel 7: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff



5

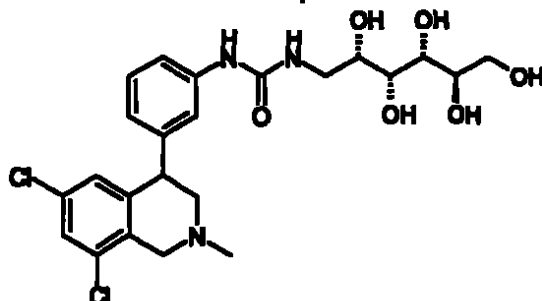
1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden mit 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol analog zu der in Beispiel 6

10 beschrieben Weise umgesetzt. Analoge Aufarbeitung lieferte 395 mg der Titelverbindung.

7a: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff-Hydrochlorid

15 Analoges Vorgehen zu der in Beispiel 6a beschriebenen Methode lieferte ausgehend von 200 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff (Beispielverbindung 7) 195 mg des gewünschten Hydrochlorids.

20 Beispiel 8: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff



1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden mit D-Glucamin analog zu der in Beispiel 6 beschriebenen Weise umgesetzt. Analoge Aufarbeitung lieferte 273 mg der Titelverbindung.

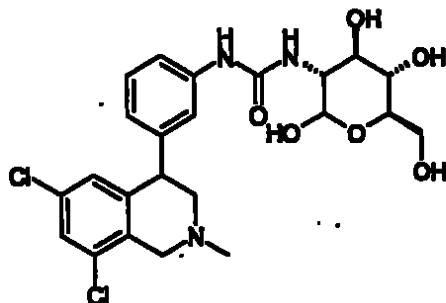
5

8a: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff-Hydrochlorid

Analoges Vorgehen zu der in Beispiel 6a beschriebenen Methode lieferte ausgehend von 200 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff (Beispielverbindung 8) 181 mg des gewünschten Hydrochlorids.

10

Beispiel 9: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-hamstoff



15

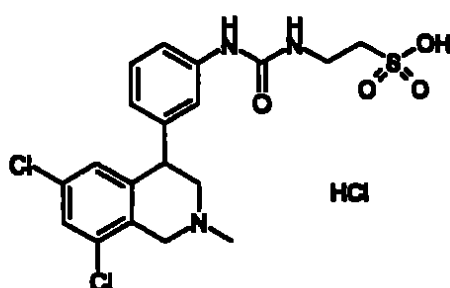
254 mg (0,5 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden in 7 ml abs. DMF vorgelegt und bei 0 °C mit einer Suspension von 119 mg (0,55 mmol) D-Glucosamin-Hydrochlorid in 5 ml abs. DMF versetzt. Analoges Vorgehen wie zu der in Beispiel 6 beschriebenen Methode lieferte nach Chromatographie an Kieselgel 87 mg der Titelverbindung.

20

Beispiel 10: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-hamstoff-Hydrochlorid

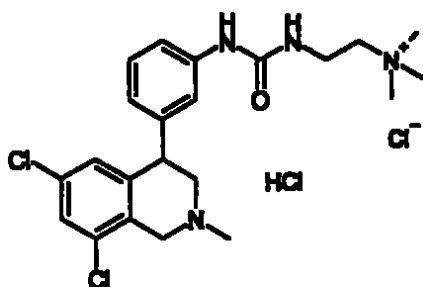
25

58



- 1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden in 30 ml abs. DMF bei 0 °C mit 275 mg (2,2 mmol) 2-Aminoethansulfonsäure, sowie 0,83 ml (6,0 mmol) Triethylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde vom entstandenen Niederschlag abfiltriert und i. Vak. eingeeignet. Der Rückstand wurde in gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen, filtriert und mit 1 N HCl neutralisiert, wobei ein Niederschlag ausfiel. Abfiltrieren und Trocknen lieferte 356 mg der Titelverbindung als Rohprodukt. Die Mutterlauge wurde gefriergetrocknet und der Rückstand mit Dichlormethan verrieben. Der unlösliche Rückstand (634 mg) wurde mit dem bereits erhaltenen Niederschlag (356 mg) vereinigt und an Kieselgel chromatographiert. Nach einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC wurden die Produktfraktionen vereinigt und gefriergetrocknet. Das so erhaltene Produkt wurde in 1 N HCl gelöst und noch mal gefriergetrocknet, wobei das gewünschte Hydrochlorid erhalten wurde. Nochmaliges Lösen in H₂O und eine weitere Gefrier Trocknung lieferte 271 mg der Titelverbindung.

- Beispiel 11: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)-hamstoff-chlorid-Hydrochlorid}

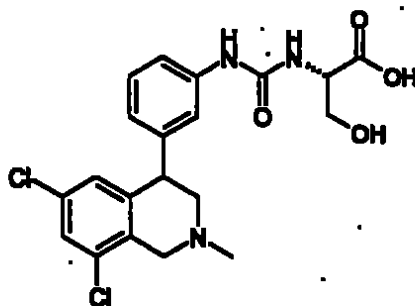


1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden in 30 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 333 mg (1,9 mmol) 2-Aminoethyl-trimethylammoniumchlorid-Hydrochlorid in 5 ml DMF versetzt.

- 5 Nach Zugabe von 0,277 ml (2,0 mmol) Triethylamin wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde in H₂O aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 1,77 g Rohprodukt erhalten wurden. Reinigung an einer präparativen HPLC lieferte das gewünschte Produkt, welches durch Lösen in 1 N HCl und Gefrier Trocknung in die
- 10 Titelverbindung überführt werden konnte. Nach nochmaligem Lösen in H₂O und einer weiteren Gefrier Trocknung wurden 544 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten.

Beispiel 12: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff

15



Zwischenprodukt 1: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-ethyl-ester-2S-yl}-hamstoff

- 20 254 mg (0,5 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden in 7 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 93 mg (0,55 mmol) (S)-Serlnethylester-Hydrochlorid in 5 ml abs. DMF versetzt. Nach Zugabe von 104 µl (0,75 mmol) Triethylamin wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen
- 25 über Nacht wurde nach der in Beispiel 6 beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei 184 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

12: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff

170 mg (0,36 mmol) {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-ethyl-ester-2S-yl}-hamstoff (Zwischenprodukt 1)

5 wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 2 ml einer 2 M KOH versetzt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde eingeeengt und der Rückstand in H₂O aufgenommen.

Nachdem durch Zugabe von verdünnter HCl ein pH-Wert von ca. 7 erreicht war, wurde vom entstandenen Niederschlag abfiltriert. Trocknen lieferte 89 mg der Titelverbindung.

10

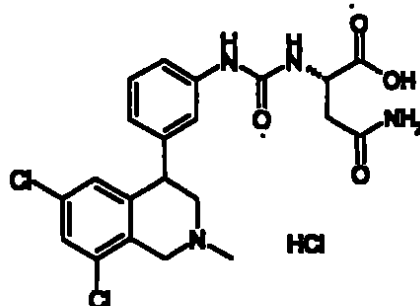
12a: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff-Hydrochlorid

51 mg {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff (Beispielverbindung 12) wurden in 20 ml 0,1 M

15 HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei 52 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten wurden.

Beispiel 13: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff-Hydrochlorid

20



Zwischenprodukt 1: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-1-tert-butylester-2S-yl}-hamstoff

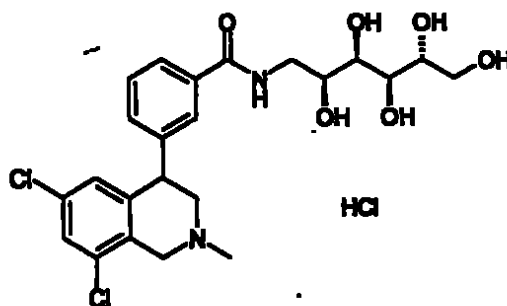
25 254 mg (0,5 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden mit 124 mg (0,55 mmol) (S)-Asparagin-tert-butylester-Hydrochlorid analog

zu der in Beispiel 12 beschriebenen Methode umgesetzt, wobei 220 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

13: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff-Hydrochlorid

210 mg (0,4 mmol) des Zwischenproduktes 1 wurden in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde eingengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt, wobei 230 mg des entsprechenden Trifluoracetats erhalten wurden. Dieses wurde durch Lösen in 0,1 N HCl und anschließende Gefriertrocknung in das gewünschte Hydrochlorid überführt.

Beispiel 14: 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid-Hydrochlorid



Zwischenprodukt 1: 3-Acetyl-benzoesäure

Die Titelverbindung wurde in dem Fachmann bekannter Weise aus 3-Acetylbenzonnitril durch Verseifung der Nitrilgruppe hergestellt.

Zwischenprodukt 2: 3-Acetyl-benzoesäure-ethylester

Die Titelverbindung wurde durch säurekatalysierte Veresterung aus 3-Acetylbenzoesäure (Zwischenprodukt 1) in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt.

Zwischenprodukt 3: 3-(2-Brom-acetyl)-benzoesäure-ethylester

Die Titelverbindung wurde analog zu der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 2 beschriebenen Methode aus 3-Acetyl-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 2) synthetisiert.

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

Analog zu der unter Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute wurde ausgehend von 3-(2-Brom-acetyl)-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 3) und 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) weiterverfahren, wobei nach Alkylierungsreaktion, Reduktion und Ringschlußreaktion der 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester erhalten wurde.

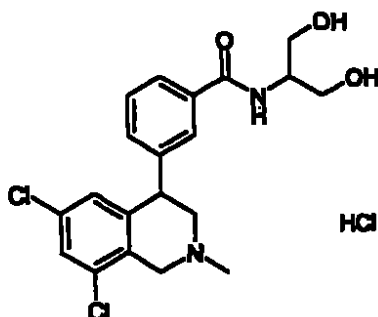
Zwischenprodukt 5: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure

3,3 g 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 4) wurden in 60 ml Methanol gelöst und mit 60 ml 2 N KOH versetzt. Nach zwei Stunden bei 50 °C wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Wasserphase wurde mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von ca. 6 eingestellt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Trocknen lieferte 1,7 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

14: 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid-Hydrochlorid

300 mg (0,9 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 5) wurden in 10 ml DMF vorgelegt und bei 0 °C mit 0,137 ml (1,0 mmol) Triethylamin, sowie 354 mg (1,1 mmol) TOTU versetzt. Es wurde 15 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde diese Lösung zu einer zweiten Lösung, bestehend aus 196 mg (1,08 mmol) D-Glucamin und 0,137 ml (1,0 mmol) Triethylamin in 10 ml DMF und 3 ml H₂O, getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel gereinigt. Nach einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC wurde das gewünschte Benzamid als Trifluoressigsäuresalz erhalten. Lösen in 0,1 N HCl und anschließende Gefriertrocknung lieferte das gewünschte Hydrochlorid als farblosen Feststoff.

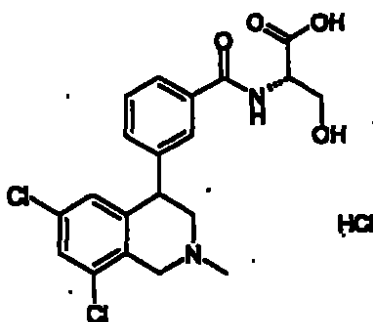
Beispiel 15: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid-Hydrochlorid



5

Die Titelverbindung wurde analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode ausgehend von 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) und 2-Amino-1,3-propandiol hergestellt.

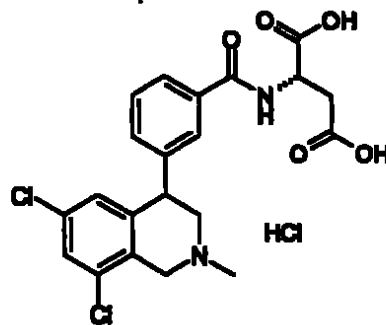
10 Beispiel 16: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure-Hydrochlorid



15 Die Titelverbindung wurde analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode ausgehend von 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) und L-(+)-Serin hergestellt.

Beispiel 17: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-Hydrochlorid

20



Zwischenprodukt 1: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-di-tert-butylester

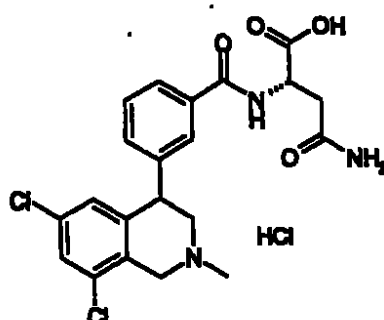
- 5 300 mg (0,9 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) wurden analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode mit 304 mg (1,08 mmol) Asparaginsäure-di-tert-butylester in einer TOTU-vermittelten Kupplungsreaktion umgesetzt, wobei nach Reinigung an einer präparativen HPLC 170 mg der Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten wurden.

17: 2S-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-Hydrochlorid

- 15 170 mg 2S-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-di-tert-butylester (Zwischenprodukt 1) wurden in 15 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 30 ml 0,1 N HCl aufgenommen und gefriergetrocknet. Nach erneutem Lösen in H₂O und einer weiteren Gefrier Trocknung wurden 130 mg der Titelverbindung erhalten.

20

Beispiel 18: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-Hydrochlorid



Zwischenprodukt 1: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-1-tert-butylester

300 mg (0,9 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-

- 5 benzoessäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) wurden analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode mit 242 mg (1,08 mmol) Asparagin-tert-butylester in einer TOTU-vermittelten Kupplungsreaktion umgesetzt, wobei nach Reinigung an Kieselgel 550 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

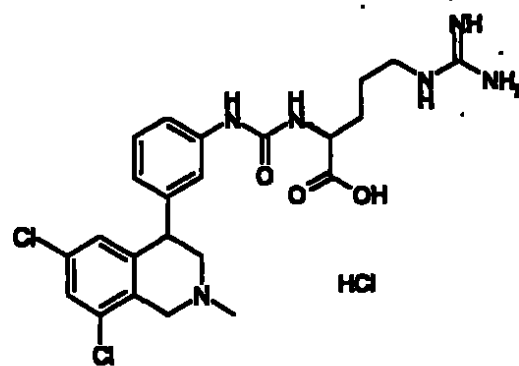
- 10 18: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-Hydrochlorid

550 mg 2S-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-

benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-1-tert-butylester (Zwischenprodukt 1) wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 5 ml Trifluoressigsäure

- 15 versetzt. Nach 3 Stunden wurde i. Vak. eingeeengt und einmal mit Toluol codestilliert. Der Rückstand wurde in 0,1 N HCl unter Erwärmen gelöst, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde in H₂O gelöst und gefriergetrocknet, wobei 322 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

- 20 Beispiel 19: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-harnstoff-Hydrochlorid



Zwischenprodukt 1: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-[5-N'-(2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman-6-sulfonyl)-guanidino-pentansäure-tert-butyl-ester-2S-yl]-hamstoff

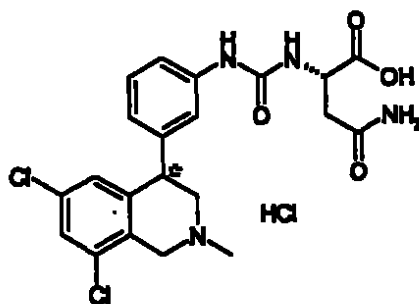
- 5 373 mg (0,73 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) wurden in 10 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 400 mg (0,8 mmol) S-2-Amino-5-(N'-(2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman-6-sulfonyl)-guanidino-pentansäure-tert-butyl-ester analog zu der in Beispiel 6 beschriebenen Methode umgesetzt, wobei nach
- 10 Chromatographie an Kieselgel 657 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

19: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-hamstoff-Hydrochlorid

- 590 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-[5-N'-(2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman-6-sulfonyl)-guanidino-pentansäure-tert-butyl-ester-2S-yl]-hamstoff wurden in 25 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und eine Stunde bei
- 15 Raumtemperatur gerührt. Danach wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 1 N HCl aufgenommen, filtriert und gefriergetrocknet. Nach einer Reinigung an einer präparativen HPLC
- 20 wurden die Produktfraktionen eingeeengt, in 0,1 N HCl gelöst und gefriergetrocknet. Danach löst man nochmals in H₂O und schloss eine weitere Gefrier Trocknung an, wobei 170 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

- Beispiel 20: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl]-hamstoff-Hydrochlorid
- 25

67

**Zwischenprodukt 1:**

1a: (R)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin und

5 1b: (S)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin

10 g 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) wurden an einer chiralen Phase in die Enantiomere getrennt.

Präparative Trennbedingungen bei Basislinientrennung:

10 **Chirale Säule:** Chiralpak AD10 50 x 10 cm, basisch vorkonditioniert;
Solvent: Acetonitril:Ethanol:Methanol 45:4:1
Flußrate: 300 ml/min

Analytische Daten an einer chiralen Phase:

15 **Chirale Säule:** Chiralpak ADH/33 250 x 4,6, basisch vorkonditioniert;
Solvent: Acetonitril:Ethanol:Methanol 45:4:1
Flußrate: 1 ml/min
Temperatur: 30 °C

20 **Retentionszeit des Enantiomers A:** 4,498 Minuten,
Ausbeute des Enantiomers A: 4,0 g;
Retentionszeit des Enantiomers B: 5,480 Minuten,
Ausbeute des Enantiomers B: 4,5 g .

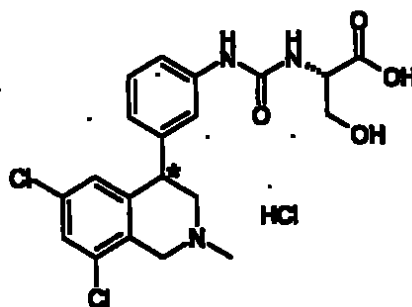
25 **Zwischenprodukt 2:** (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid
 1,54 g (5,0 mmol) des Enantiomers B aus Zwischenprodukt 1 wurden mit 1,1 Äquivalenten Chlorameisensäure-4-nitrophenylester analog zu der in Beispiel 6,

Zwischenprodukt 1 beschriebenen Methode umgesetzt, wobei 1,87 g der Titelverbindung erhalten wurden.

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl]-hamstoff-Hydrochlorid

Ausgehend von (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2) und (S)-Asparaginsäure-tert-butylester-Hydrochlorid wurde die Titelverbindung analog zu der in Beispiel 13 angegebenen Syntheseroute diastereomerenrein hergestellt.

Beispiel 21: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl]-hamstoff-Hydrochlorid



Zwischenprodukt 1: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-tert-butyloxy-propion-säure-tert-butyl-ester-2S-yl]-hamstoff

509 mg (1,0 mmol) (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2, Beispiel 20) wurden mit 280 mg (1,1 mmol) (S)-2-Amino-3-tert-butoxy-propion-säure-tert-butyl-ester-Hydrochlorid analog zu der in Beispiel 12, Zwischenprodukt 1 beschriebenen Weise umgesetzt, wobei 460 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

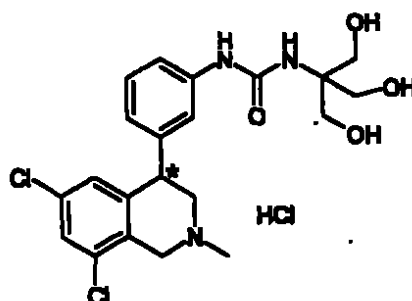
21: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl]-hamstoff-Hydrochlorid

270 mg (0,49 mmol) {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-tert-butyloxy-propion-säure-tert-butyl-ester-2S-yl]-hamstoff (Zwischenprodukt 1) wurden in 12 ml Trifluoressigsäure eine Stunde bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben und abgesaugt, wobei 247 mg des Trifluoracetats erhalten wurden. Dieses wurde in 30 ml H₂O / 30 ml 1 N HCl gelöst und gefriergetrocknet. Nochmaliges Lösen in H₂O und anschließende Gefriertrocknung lieferte 182 mg der

5 Titelverbindung.

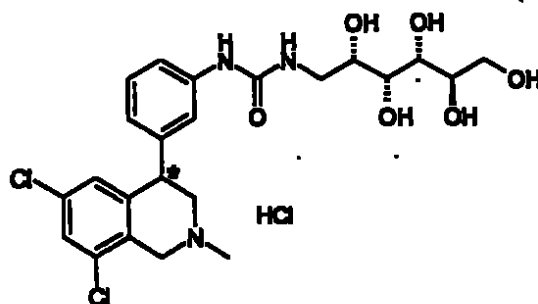
Beispiel 22: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff-Hydrochlorid



- 10 Analoge Vorgehensweise zu der in Beispiel 7/7a beschriebenen Methode lieferte ausgehend von 509 mg (1,0 mmol) (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2, Beispiel 20) und 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol 101 mg des gewünschten enantiomerenreinen Hydrochlorids.

15

Beispiel 23: 1-[3-((R oder S)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff -Hydrochlorid

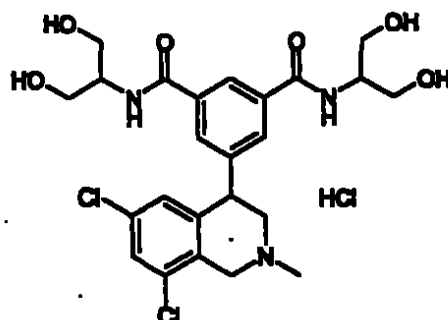


20

Analoge Vorgehensweise zu der in Beispiel 8/8a beschriebenen Methode lieferte ausgehend von 509 mg (1,0 mmol) (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid

(Zwischenprodukt 2, Beispiel 20) und D-Glucamin 169 mg des gewünschten diastereomerenreinen Hydrochlorids.

Beispiel 24: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid



Zwischenprodukt 1: 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethanon

10 5,16 g (20 mmol) 3,5-Bis-trifluormethyl-benzoesäure wurden in 100 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 31,25 ml einer 1,6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether versetzt. Nachdem 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde überschüssiges Methyllithium durch Zugabe von H₂O hydrolysiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde
15 abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Chromatographie an Kieselgel lieferte 3,97 g der Titelverbindung.

Zwischenprodukt 2: 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-brom-ethanon

20 2,97 g (11,6 mmol) 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethanon (Zwischenprodukt 1) wurden in 15 ml Eisessig gelöst und bei 0 °C mit 1,82 g (11,4 mmol) Br₂ versetzt und 2,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden noch zweimal mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und
25 eingengt, wobei 4 g der Titelverbindung erhalten wurden.

Zwischenprodukt 3: 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Analog zu der unter Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute wurde ausgehend von 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-brom-ethanon (Zwischenprodukt 2) und 2,4-

- 5 **Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) weiterverfahren, wobei nach Alkylierungsreaktion, Reduktion und Ringschlußreaktion das 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin erhalten wurde.**

- 10 **Zwischenprodukt 4: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-isophthalsäure**

Zu einem Gemisch aus 6 ml Chlorsulfonsäure und 5 ml konz. H₂SO₄ wurden 800 mg (1,9 mmol) 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Zwischenprodukt 3) eingetragen und anschließend 6 Stunden auf 100 °C
15 **erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eis gegeben, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet, wobei 772 mg der gewünschten Isophthalsäure als Hydrogensulfat erhalten wurden.**

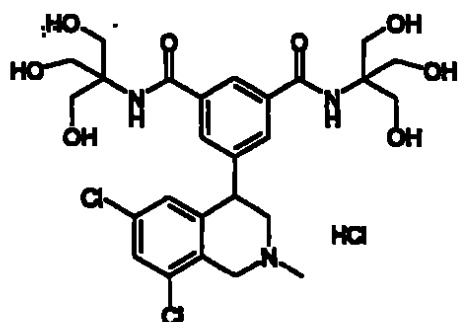
- 20 **24: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid**

95 mg des Zwischenprodukts 4 wurden in 4 ml DMF gelöst und bei 0 °C eine Lösung aus 75,9 mg (0,75 mmol) Triethylamin und 164 mg (0,5 mmol) TOTU in 3 ml DMF zugegeben. Es wurde 30 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wurde zu einer Lösung aus 46 mg (0,5 mmol) 2-Amino-
25 **1,3-propandiol in 5 ml DMF gegeben. Nach Zugabe von weiteren 50,6 mg (0,5 mmol) Triethylamin wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel gereinigt. Nach einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC wurden die Produktfraktionen eingeeengt, in 1 N HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei 48 mg der Titelverbindung**
30 **isoliert werden konnten.**

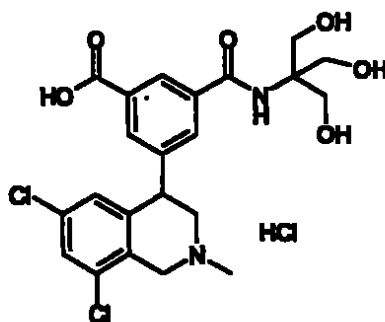
Beispiel 25: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochnolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid und

Beispiel 26: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochnolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid

5



25



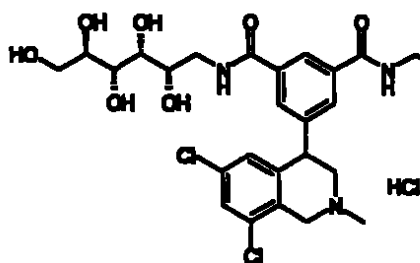
26

- 95 mg 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochnolin-4-yl)-isophthalsäure (Zwischenprodukt 4, Beispiel 24) wurden analog zu der in Beispiel 24 beschriebenen Methode mit 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol in einer TOTU-vermittelten Reaktion umgesetzt. Bei der abschließenden Reinigung an Kieselgel konnten 2 Fraktionen isoliert werden, die beide einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC unterworfen wurden. Einengen der Produktfraktionen, Lösen in verdünnter HCl und anschließende Gefriertrocknung lieferte 17 mg der Titelverbindung zu Beispiel 25, sowie 33 mg der Titelverbindung zu Beispiel 26.

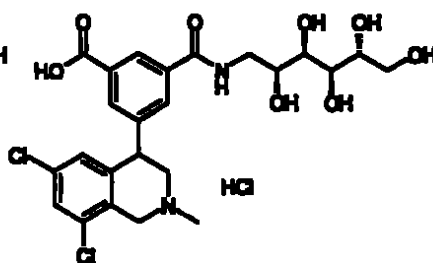
15.

Beispiel 27: 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochnolin-4-yl)-N,N'-bis-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid und
Beispiel 28: 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochnolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid

20



27

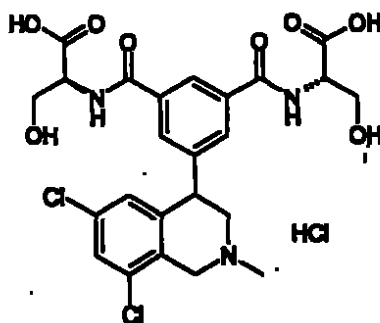


28

Analoges Vorgehen zu der in den Beispielen 25/26 beschriebenen Methode lieferte ausgehend von 95 mg 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-isophthalsäure (Zwischenprodukt 4, Beispiel 24) 11 mg der Beispielverbindung 27, sowie 29 mg der Beispielverbindung 28.

5

Beispiel 29: (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure - Hydrochlorid



10

Zwischenprodukt 1: (S)-3-tert-Butoxy-2-[3-((S)-2-tert-butoxy-1-tert-butoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-propionsäure-tert-butyl-ester

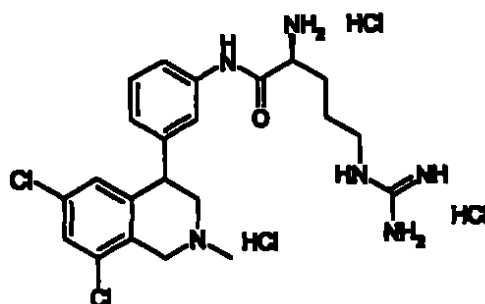
15 95 mg 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-Isophthalsäure (Zwischenprodukt 4, Beispiel 24) wurden analog zu der in Beispiel 24 beschriebenen TOTU-Kupplung mit 127 mg (S)-2-Amino-3-tert-butoxy-propionsäure-tert-butylester-Hydrochlorid umgesetzt, wobei nach Chromatographie an Kieselgel 200 mg der Titelverbindung erhalten wurden.

20

29: (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure-Hydrochlorid
200 mg des Zwischenprodukts 1 wurden in 5 ml Trifluoressigsäure eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Das so erhaltene Trifluoressigsäuresalz wurde in verdünnter HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei 109 mg der Titelverbindung isoliert werden konnten.

25

Beispiel 30: (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid



5

Zwischenprodukt 1: 2S-tert-Butyl-oxycarbonyl-amino-5-(N',N''-di-tert-butyl-oxycarbonyl)-guanidino-pentan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

- 570 mg (1,2 mmol) (S)-5-(N',N''-Di-tert-butyl-oxycarbonyl-guanidino)-2- tert-butyl-oxycarbonyl-amino-pentansäure wurden in 10 ml DMF vorgelegt und 405 mg (4,0 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 406 mg (3,0 mmol) HOBt, 379 mg (3,0 mmol) DIC, sowie 61 mg (0,5 mmol) DMAP zugegeben. Danach wurde bei 0 °C mit einer Lösung von 307 mg (1,0 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isoschinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) in 6 ml DMF versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige noch einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 2 N HCl und einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Nach anschließender Chromatographie an Kieselgel wurden 237 mg der Titelverbindung erhalten.

20

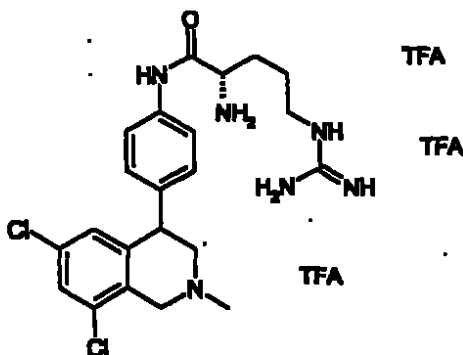
30: (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid

- 237 mg des Zwischenprodukts 1 wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte für 24 Stunden. Danach wurde vom Lösungsmittel befreit und einmal mit Toluol

25

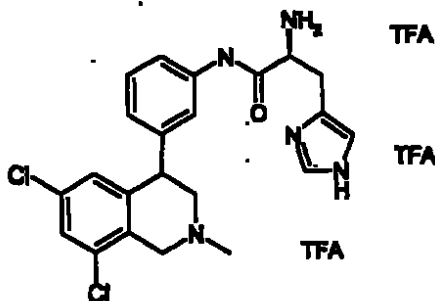
codestilliert. Das so erhaltene Produkt wurde in 25 ml 0,1 N HCl gelöst, filtriert und gefriergetrocknet. Nochmaliges Lösen in H₂O und anschließende Gefriertrocknung lieferte 162 mg der Titelverbindung.

- 5 Beispiel 31: (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Trifluoressigsäuresalz



- 10 Analoge Vorgehensweise zu der in Beispiel 30 beschriebenen Methode lieferte ausgehend von 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) und (S)-5-(N',N''-Di-tert-butyl-oxycarbonyl-guanidino)-2-tert-butyl-oxycarbonyl-amino-pentansäure und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure die Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz.

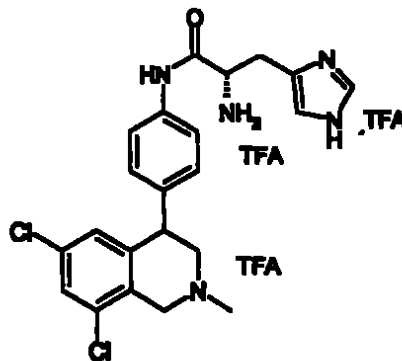
- 15 Beispiel 32: (S)-2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid-Trifluoressigsäuresalz



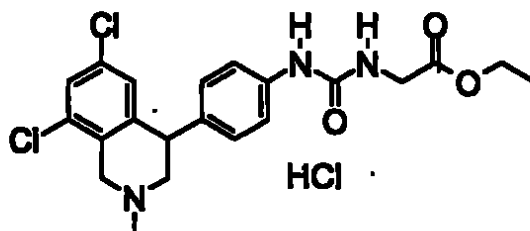
- 20 Die Titelverbindung wurde analog zu der in Beispiel 30 beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) und 4-((S)-2-tert-

Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-imidazol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure hergestellt.

Beispiel 33: (S)-2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid-Trifluoressigsäuresalz



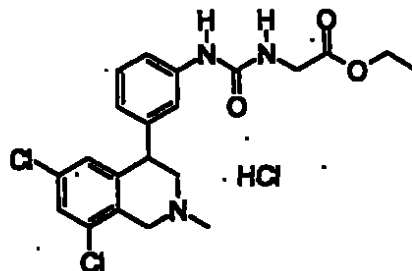
- Die Titelverbindung wurde analog zu der in Beispiel 30 beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) und 4-((S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-imidazol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure hergestellt.
- Beispiel 34: {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester-Hydrochlorid



- 4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (95 mg, Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) wurde in Acetonitril (2 ml) gelöst und unter Rühren Ethylisocyanatoacetat (30 mg) zugegeben. Nach vier Stunden wurde die Lösung eingedunstet und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt

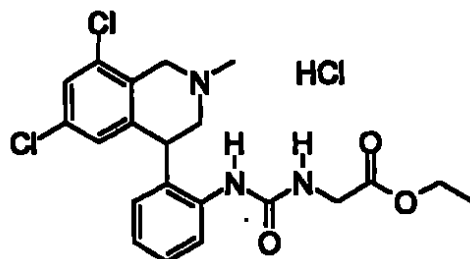
enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, der wässrige Rückstand mit Kaliumcarbonat neutralisiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde mit wässriger Salzsäure aufgenommen und
 5 gefriergetrocknet. Es wurden 107 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

Beispiel 35: {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester-Hydrochlorid



Analog zu Beispiel 34 wurden 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) und Ethylisocyanatoacetat umgesetzt.

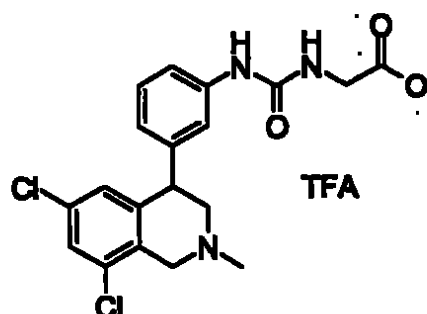
15 Beispiel 36: {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester-Hydrochlorid



20 Analog zu Beispiel 34 wurden 2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 3, Zwischenprodukt 5) und Ethylisocyanatoacetat umgesetzt.

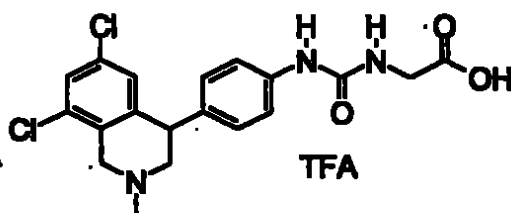
Beispiel 37: {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz

78



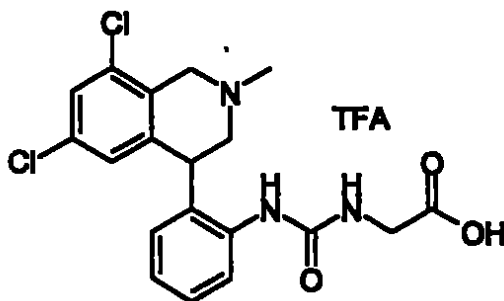
3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester-Hydrochlorid (9 mg, Beispiel 35) wurde mit Wasser (2 ml) und gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung (0,25 ml) versetzt und 48 h gerührt. Mit wässriger 2 N Salzsäure wurde auf pH 2 gestellt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereint, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand gefriergetrocknet. Es wurden 6 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

10 Beispiel 38: {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz



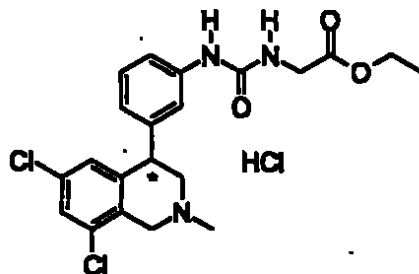
15 Analog zu Beispiel 4 wurde 3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester-Hydrochlorid verseift.

Beispiel 39: {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz



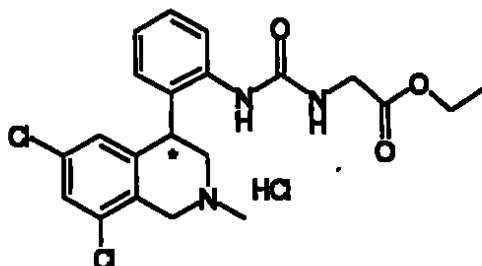
Analog zu Beispiel 4 wurde 3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido)-essigsäureethylester-Hydrochlorid (Beispiel 36) verseift.

Beispiel 40: {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oderS)-yl)-phenyl]-ureido)-essigsäureethylester



Analog zu Beispiel 34 wurden 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenylamin (Beispiel 20, Zwischenprodukt 1, Enantiomer B) und Ethylisocyanatoacetat umgesetzt, wobei statt Acetonitril Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet wurde.

Beispiel 41: {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oderS)-yl)-phenyl]-ureido)-essigsäureethylester



Zwischenprodukt 1:

(R)-2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin und (S)-2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 3, Zwischenprodukt 5) wurde an einer chiralen Phase in die Enantiomere getrennt.

Präparative Trennbedingungen:**Chirale Säule:** Chiralpak AD10 35 x 10 cm**Solvent:** Acetonitril**Flußrate:** 300 ml/min

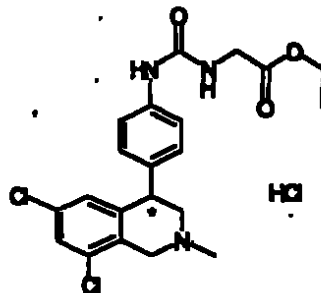
5

Analytische Daten an einer chiralen Phase:**Chirale Säule:** Chiralpak ADH 250 x 4,6 mm ,**Solvent:** Acetonitril**Flußrate:** 1 ml/min10 **Temperatur:** 30 °C**Retentionszeit des Enantiomers A:** 5,1 min**Retentionszeit des Enantiomers B:** 7,3 min

- 15 Analog zu Beispiel 40 wurden 2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenylamin (Enantiomer B) und Ethylisocyanatoacetat umgesetzt.

Beispiel 42: {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester

20

**Zwischenprodukt 1:**

- 25 (R)-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin und
 (S)-4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin
 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) wurde an einer chiralen Phase in die Enantiomere getrennt.

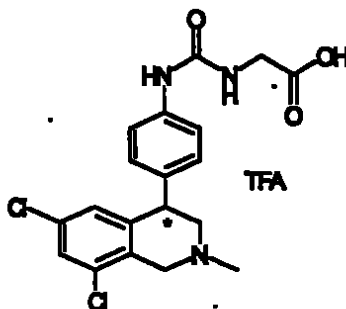
Präparative Trennbedingungen:**Chirale Säule:** Chiralpak AD10 35 x 10 cm**Solvent:** MeOH/0,1% DEA**Flußrate:** 300 ml/min

5

Analytische Daten an einer chiralen Phase:**Chirale Säule:** Chiralpak ADH 250 x 4,6 mm ,**Solvent:** MeOH/0,1% DEA**Flußrate:** 1 ml/min10 **Temperatur:** 30 °C**Retentionszeit des Enantiomers A:** 4,8 min**Retentionszeit des Enantiomers B:** 7,6 min

15 Analog zu Beispiel 40 wurden 4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4(R oder S)-yl)-phenylamin (Enantiomer B) und Ethylisocyanatoacetat umgesetzt.

Beispiel 43: {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz

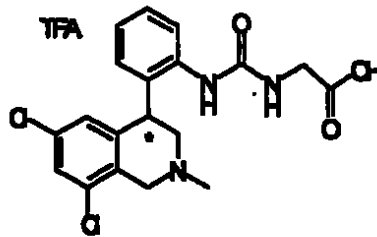


20

Analog zu Beispiel 4 wurde 3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester-Hydrochlorid (Beispiel 42) verseift, allerdings diente Ethanol als Lösungsmittel und wässrige Natriumhydroxid-

25 Lösung als Base.

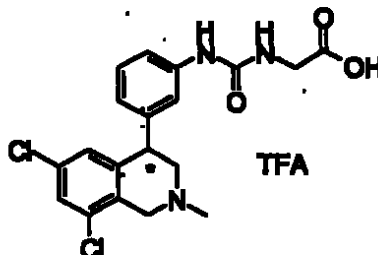
Beispiel 44: {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz



5 3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-
ureido)-essigsäureethylester-Hydrochlorid (430 mg, Beispiel 41) wurde in Wasser
vorgelegt (35 ml) und unter Rühren mit 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 3 Stunden
unter Rückfluss wurde verseift. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der
Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen
10 wurden vereinigt, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der
Rückstand wurde über Kieselgel weiter aufgereinigt (Ethylacetat/Methanol 1:1), die
Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel am
Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand gefriergetrocknet. Es wurden 45
mg der gewünschten Verbindung erhalten.

15

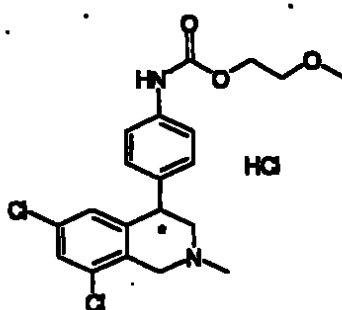
Beispiel 45: {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz



20 Analog zu Beispiel 4 wurde 3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-
4(R oder S)-yl)-phenyl]-ureido)-essigsäureethylester-Hydrochlorid (Beispiel 40)
verseift, wobei allerdings auf Acetonitril als Lösungsmittel verzichtet wurde.

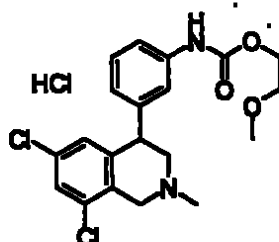
Beispiel 46: [4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-Isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester

83



4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenylamin (70 mg, Beispiel 20, Zwischenprodukt 1, Enantiomer B) wurde in Methylenchlorid (4,5 ml) gelöst und unter Rühren langsam eine Lösung aus Chlorameisensäure-2-methoxyethylester (39 mg) in Methylenchlorid (0,5 ml) zugetropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, und der Rückstand mit Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Es wurden 80 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

Beispiel 47: [3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester



Analog zu Beispiel 13 wurde 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) mit Chlorameisensäure-2-methoxyethylester umgesetzt. Auf die Chromatographie konnte allerdings verzichtet werden.

Bedingungen

Präp. HPLC:

Die präparative HPLC wurde soweit nicht anders angegeben unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

stationäre Phase: Merck Purospher RP18 (10 μ M) 250 x 25 mm

5 mobile Phase: 90% H₂O (0,05% TFA) → 90% Acetonitril; 40 min; 25 ml/min

LCMS-Methoden:

Methode A:

10 Stationäre Phase: YMC, J'sphere ODS, H80 20x2 4 μ ;

Mobile Phase: 0 min, 90% H₂O (0,05% TFA); 2,5 min, 95% ACN; 3,3 min, 95% ACN; 3,35 min, 90% H₂O; 1 ml/min; 30 °C.

Methode B:

15 Stationäre Phase: MerckPurosphere 3 μ 2x55mm;

Mobile Phase: 0 min, 95% H₂O (0,05% TFA); 4 min, 95% ACN; 5,5 min, 95% ACN; 6,5 min, 95% H₂O; 0,5 ml/min; 30 °C.

Methode C:

20 Stationäre Phase: MerckPurosphere 5 μ 2x55mm;

Mobile Phase: 0 min, 95% H₂O (0,05% TFA); 3 min, 95% ACN; 4,5 min, 95% ACN; 5,5 min, 95% H₂O; 0,5 ml/min; 30 °C.

Methode D:

25 Stationäre Phase: YMC, J'sphere ODS, H80 20x2 4 μ ;

Mobile Phase: 0 min, 90% H₂O (0,05% TFA); 1,9 min, 95% ACN; 2,4 min, 95% ACN; 2,45 min, 90% H₂O; 1 ml/min; 30 °C.

Methode E:

30 Stationäre Phase: MerckPurosphere 5 μ 2x55mm;

Mobile Phase: 0 min, 95% H₂O (0,05% TFA); 3,5 min, 95% ACN; 4,5 min, 95% ACN; 5,5 min, 95% H₂O; 0,5 ml/min; 30 °C.

Methode F:

5 **stationäre Phase:** YMC J'sphere ODS H80 20 x 2,1 mm

mobile Phase: 90% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 1,9 min; 95% Acetonitril; 0,5 min → 10% Acetonitril; 0,05 min; 1 ml/min.

Methode G:

stationäre Phase: YMC J'sphere ODS H80 20 x 2,1 mm

mobile Phase: 96% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 2,0 min; 95% Acetonitril; 0,4 min → 4% Acetonitril; 0,05 min; 1 ml/min.

Tabelle 1: Analytische Daten der Beispiolverbindungen

Beispiel-Nr.	Retentionszeit*)	Methode	M+H ⁺	Methode
1	1,402	A	485,1	ESI
1a	1,774	C	485,3	ESI
2	1,469	A	485,1	ESI
2a	3,420	B	485,1	ESI
3	1,512	A	485,1	ESI
3a	1,519	A	485,1	ESI
4a	1,828	C	485,2	ESI
4b	1,806	C	485,3	ESI
5	0,879	D	485,1	ESI
6	0,933	D	424,2	ESI
6a	0,937	D	424,2	ESI
7	0,951	D	454,2	ESI
7a	0,958	D	454,1	ESI
8	0,902	D	514,2	ESI
8a	0,9121	D	514,2	ESI

9	0,891	D	512,1	ESI
10	0,979	D	458,1	ESI
11	0,883	D	435,2	ESI
12	0,973	D	438,1	ESI
12a	0,970	D	438,2	ESI
13	0,945	D	465,2	ESI
14	0,834	D	499,1	ESI
15	0,887	D	409,1	ESI
16	0,959	D	423,1	ESI
17	2,081	E	451,1	ESI
18	2,027	E	450,1	ESI
19	0,925	D	507,2	ESI
20	0,959	D	465,1	ESI
21	0,982	D	438,1	ESI
22	0,971	D	454,2	ESI
23	0,925	D	514,2	ESI
24	0,633	D	526,1	ESI
25	0,711	D	586,2	ESI
26	0,853	D	483,1	ESI
27	0,402	D	706,1	ESI
28	0,803	D	543,1	ESI
29	0,820	D	554,1	ESI
30	0,772	D	463,2	ESI
31	1,805	E	463,2	ESI
32	1,917	E	444,1	ESI
33	1,817	E	444,1	ESI
34	1,14	F	436,5	ESI
35	1,15	F	436,5	ESI
36	1,13	F	436,5	ESI
37	1,08	F	408,4	ESI
38	1,00	F	408,4	ESI

39	1,04	F	408,4	ESI
40	1,15	F	436,5	ESI
41	1,13	F	436,5	ESI
42	1,05	G	436,5	ESI
43	0,94	G	408,1	ESI
44	0,95	G	408,1	ESI
45	0,96	G	408,1	ESI
46	1,10	G	409,1	ESI
47	1,13	F	409,1	ESI

*) die Retentionszeiten beziehen sich auf die Massenspektren.

Pharmakologische Daten:

5 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

- 10 Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wurde 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
- 15 den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH₄Cl-Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH₄Cl-Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wurde ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch
- 20 Zugabe von 975 µl eines NH₄Cl-freien Puffers (s. u.) zu 25 µl Aliquots der in NH₄Cl-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

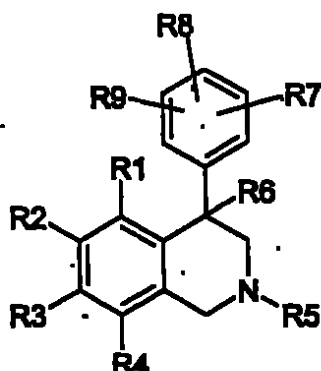
- wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na^+ -haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wurde 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 wurde 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.
- Beispielhaft sind in Tabelle 2 die inhibitorischen Daten einiger Beispielverbindungen dargestellt.

Tabelle 2: Inhibitorische Daten einiger Beispielverbindungen am NHE3

Beispielverbindung	IC_{50} -Wert (μM)
2	0,0036
13	0,0176
16	0,1594
31	0,0291

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



5 worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl
mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein
10 können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder
vollständig fluoriert sein können, O_k-(CH₂)_l-Phenyl, Heteroaryl mit 1, 2, 3 oder 4
N-Atomen oder 1 O-Atom oder 1 S-Atom, O_h-SO_j-R10, NR14R15,
CONR16R17, COOR18 oder OCOR18;

k 0 oder 1;

l 0, 1, 2, 3 oder 4;

h 0 oder 1;

j 0, 1 oder 2;

R10 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder
vollständig fluoriert sein können, OH, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
20 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein
können oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5,
6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert
sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen
25 durch O, NR13, CO oder CS ersetzt sein können,

R13 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

oder

R11 und R12

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander
verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

R14 und R15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-
Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in
dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder
NR19 ersetzt sein können;

oder

R14 und R15

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden
sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können;

R16 und R17

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-
Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in
dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder
NR19 ersetzt sein können;

oder

R16 und R17

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden
sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden;

R19 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder
vollständig fluoriert sein können;

R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein können;

R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein können, COR₂₀ oder SO₂R₂₀;

R20 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder O-Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR60, NR51R52 oder eine Gruppe -L-G;

v 0 oder 1;

w 2 oder 3;

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder NR48R49;

R48 und R49

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR50 ersetzt sein können,

R50 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

oder

R48 und R49

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Ring bilden;

R60 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R51 und R52

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR53 ersetzt sein können,

R53 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

oder

R51 und R52

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Ring bilden;

L -CH₂-, -O-, -NR30-, -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30SO₂-, -CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-, -NR30CONR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31- oder -NR30SO₂NR31-;

R30 und R31

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe C_a(OR32)_xH_{2a+1-x}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR33 ersetzt sein können,

C_b(OR32)_yH_{2b-1-y}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR33 ersetzt sein können, C_cH_{2c+1}, wobei zwei oder mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR33 ersetzt sind,

-(CH₂)_z-COOR34, -(CH₂)_z-SO₃R34, -(CH₂)_z-N⁺R35R36R37, wobei ein oder mehrere H-Atome der -(CH₂)_z-Einheiten durch OR32-Gruppen ersetzt sein können, -CR38R39-COOR40 oder -CR38R39NR41R42,

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R32 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R33 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

b 3, 4, 5, 6 oder 7;

y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;

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

z 0, 1, 2, 3 oder 4;

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R38 $-(CH_2)_n-Y$;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, S oder NR43 ersetzt sein können, -COOR44, -CONR45R46, -NHC(NH)NH₂, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃ und NH₂;

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R39 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R41 und R42

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können;

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten
R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4,
5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,
O-Phenyl, SO₂R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18;

R10 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig
fluoriert sein können, OH oder NR11R12;

R11 und R12

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder
4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein
können, oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R11 und R12

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

5 R14 und R15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

10 oder

R14 und R15

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

15

R16 und R17

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

20

R16 und R17

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

25

R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

30 R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die

teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder O-Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, $O_vSO_wR_{47}$, COR_{47} , $COOR_{60}$, $NR_{51}R_{52}$ oder eine Gruppe -L-G;

v 0 oder 1;

w 2 oder 3;

R₄₇ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder NR₄₈R₄₉;

R₄₈ und R₄₉

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R₄₈ und R₄₉

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

R₆₀ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₅₁ und R₅₂

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

oder

R₅₁ und R₅₂

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-, -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-, -NR₃₀CONR₃₁-,
-NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁- oder -NR₃₀SO₂NR₃₁;

wobei R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können,
C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können, C_cH_{2c+1}, wobei zwei oder mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sind,

-(CH₂)_z-COOR₃₄, -(CH₂)_z-SO₃R₃₄, -(CH₂)_z-N⁺R₃₅R₃₆R₃₇,
wobei ein oder mehrere H-Atome der -(CH₂)_z-Einheiten durch OR₃₂-Gruppen ersetzt sein können, -CR₃₈R₃₉-COOR₄₀ oder -CR₃₈R₃₉NR₄₁R₄₂;

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₃₃ H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

b 3, 4, 5, 6 oder 7;

y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;

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

z 0, 1, 2, 3 oder 4;

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R38 $-(CH_2)_n-Y$;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein können, $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$, $NHC(NH)NH_2$, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 und NH_2 ;

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R39 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R41 und R42,

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

30 wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Trifluoressigsäuresalze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder 2, worin bedeuten R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18,

R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH, NR11R12,

R11 und R12

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

oder

R11 und R12

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

R14 und R15

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

oder

R14 und R15

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

R16 und R17

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃,

oder

R16 und R17

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe

1-Pyrrolyl, 1-PiperidinyI, 1-PiperazinyI, 1-N-Methyl-piperazinyI und 4-MorpholinyI;

R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R5 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

5 R6 H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCOCH₃, OCOCH₂CH₃, OCOCF₃ oder OCOCH₂CF₃;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 oder eine Gruppe -L-G;

10 R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ oder NR48R49;

R48 und R49

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

15 oder

R48 und R49

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-PiperidinyI, 1-PiperazinyI, 1-N-Methyl-piperazinyI und 4-MorpholinyI;

20

R60 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃;

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃,

25

oder

R51 und R52

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-PiperidinyI, 1-PiperazinyI, 1-N-Methyl-piperazinyI und 4-MorpholinyI;

30

L $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{30}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$, $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$,
 $-\text{CONR}_{30}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CSNR}_{30}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$,
 $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$ oder $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$;

R₃₀ und R₃₁

5 unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder
 CH₂CF₃;

G eine Gruppe $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$, wobei eine oder mehrere CH₂-
 Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können,
 $\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b-1-y}$, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch
 O oder NR₃₃ ersetzt sein können, $\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$, wobei zwei oder
 mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sind,
 $-(\text{CH}_2)_z\text{COOR}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{SO}_3\text{R}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$,
 wobei 1 oder 2 H-Atome der $-(\text{CH}_2)_z$ Einheiten durch OR₃₂-
 Gruppen ersetzt sein können, $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{COOR}_{40}$ oder
 15 $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$;

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
 COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

R₃₃ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

b 3, 4, 5, 6 oder 7;

y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;

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

z 1 oder 2;

25 R₃₄, R₃₅, R₃₆ und R₃₇

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃
 oder CH₂CF₃;

R₃₈ $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, S oder NR₄₃ ersetzt sein können, COOR₄₄, CONR₄₅R₄₆, NHC(NH)NH₂, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃ oder NH₂;

R₄₃, R₄₄, R₄₅ und R₄₆

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R₃₉ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R₄₀ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R₄₁ und R₄₂.

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin bedeuten

R₁, R₂, R₃ und R₄,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R₁₀, NR₁₄R₁₅, CONR₁₆R₁₇, COOR₁₈ oder OCOR₁₈;

R₁₀ CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH oder NR₁₁R₁₂;

R₁₁ und R₁₂

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

R14 und R15

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

R16 und R17

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R5 CH₃;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60,
NR51R52 oder eine Gruppe -L-G;

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ oder NR48R49;

R48 und R49

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;

oder

R48 und R49

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander
verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus
der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholliny;

R60 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃;

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃

oder

R51 und R52

zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny und 4-Morpholiny;

- 5 L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-, -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-, -NR₃₀CONR₃₁-,
-NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁- oder -NR₃₀SO₂NR₃₁;

R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃
10 oder CH₂CF₃;

- G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, wobei eine oder
mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können,
C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch
O oder NR₃₃ ersetzt sein können, C_cH_{2c+1}, wobei zwei oder
15 mehr CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sind,
-(CH₂)_z-COOR₃₄, -(CH₂)_z-SO₃R₃₄, -(CH₂)_z-N⁺R₃₅R₃₆R₃₇,
wobei 1 oder 2 H-Atome der -(CH₂)_z-Einheiten durch OR₃₂-
Gruppen ersetzt sein können, -CR₃₈R₃₉-COOR₄₀ oder
-CR₃₈R₃₉NR₄₁R₄₂;

20. a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;
x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;
R₃₂ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃ oder COCH₂CF₃;
R₃₃ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;
25 b 3, 4, 5, 6 oder 7;
y 2, 3, 4, 5, 6 oder 7;
c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;
z 1 oder 2;

R₃₄, R₃₅, R₃₆ und R₃₇

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃
oder CH₂CF₃;

R38 -(CH₂)_n-Y;

n 0, 1, 2, 3 oder 4;

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise
oder vollständig fluoriert sein können und in dem eine
oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, S oder NR₄₃
ersetzt sein können, COOR₄₄, CONR₄₅R₄₆,
NHC(NH)NH₂, Phenyl oder Heteroaryl, wobei die
Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können
mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der
Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃ oder NH₂;

R₄₃, R₄₄, R₄₅ und R₄₆

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃,
CF₃ oder CH₂CF₃.

R₃₉ H;

R₄₀ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ oder CH₂CF₃;

R₄₁ und R₄₂

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ oder
COCH₂CF₃;

wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
ausgewählt aus der Gruppe

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

- 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
5 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-
hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-
10 1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-
pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,4,5-
trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-hamstoff,
15 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-
ethansulfonsäure-2-yl}-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-
trimethyl-ammonium)-hamstoff-chlorid,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-
20 propion-säure-2-yl}-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-
bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-hamstoff,
3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-
hexyl)-benzamid,
25 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-
hydroxymethyl-ethyl)-benzamid,
2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-
hydroxy-propionsäure,
2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-
30 bernsteinsäure,
2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-
bernsteinsäure-4-amid,

- N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2-yl]-hamstoff,
 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2-yl]-hamstoff,
 5 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2-yl]-hamstoff,
 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-
 10 pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,
 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
 15 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,
 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-
 20 hexyl)-isophthalsäure-amid,
 2-[3-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure,
 2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
 25 2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-Imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,
 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-
 30 imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,
 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

- {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
5 {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
10 essigsäure,
{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
15 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
20 essigsäureethylester,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,
{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
25 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,
{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
30 essigsäure,
{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäure,

[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester,

5 [4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester,

[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester

und

10 [3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5,

15 ausgewählt aus der Gruppe

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

20 (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,

25 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,

1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,

30 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,

- 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-hamstoff,
- 5 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)-hamstoff-chlorid,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-
- 10 bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff,
3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid,
3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid,
- 15 (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure,
(S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure,
(S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-
- 20 bernsteinsäure-4-amid,
N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff,
- 25 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff,
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-N'-3-
- 30 hydroxy-propion-säure-2S-yl}-hamstoff,
1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,

- 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-hamstoff,
- 1-[3-((R)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,
- 5 1-[3-((S)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-hamstoff,
- 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
- 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
- 10 bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
- 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid,
- 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,
- 15 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid,
- (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure,
- (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 20 (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid,
- (S)-2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,
- 25 (S)-2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid,
- {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,
- {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,
- 30 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-essigsäureethylester,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

5 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

10 {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

15 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäureethylester,

20 {3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

25 {3-[2-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

{3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

30 {3-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(S)-yl)-phenyl]-ureido}-
essigsäure,

[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-
2-methoxy-ethylester,

[4-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester,

[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4(R)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester

5 und

[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4(S)-yl)-phenyl]-carbaminsäure-2-methoxy-ethylester,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoressigsäuresalze.

10 7. Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament.

8. Verwendung einer Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung

15 eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des

Atemantriebs, von Atemstörungen, Schlaf-bedingten Atemstörungen, Schlafapnoen, von Schnarchen, von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, des akuten

Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens, von Störungen der

Darmfunktion, des Bluthochdrucks, der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des

20 Zentralnervensystems, von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit

resultieren, Epilepsie und zentral ausgelöste Krämpfe oder von Angstzuständen,

Depressionen und Psychosen, von ischämischen Zuständen des peripheren oder zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls, von akuten und chronischen

Schäden und Erkrankungen peripherer Organe oder Gliedmaßen, die durch Ischämie-

25 oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden, von Atherosklerose, von

Störungen des Fettstoffwechsels, von Thrombosen, von Störungen der Gallenfunktion,

von Befall durch Ektoparasiten, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion,

von Protozoen-Erkrankungen, der Malaria, zur Konservierung und Lagerung von

Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, für den Einsatz bei chirurgischen

30 Operationen und Organtransplantationen oder zur Behandlung von Schockzuständen

oder der Zuckerkrankheit und diabetischer Spätschäden oder von Krankheiten, bei

denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt und zur Gesunderhaltung und Lebensverlängerung.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I und deren pharmazeutisch
5 verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, von Atemstörungen, Schlaf-bedingten Atemstörungen, Schlafapnoen, von Schnarchen, von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, des akuten Nierenversagens und
10 des chronischen Nierenversagens, von Störungen der Darmfunktion, des Bluthochdrucks, der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, Epilepsie und zentral ausgelöste Krämpfe oder von Angstzuständen, Depressionen und Psychosen, von ischämischen Zuständen des peripheren oder
15 zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls, von akuten und chronischen Schäden und Erkrankungen peripherer Organe oder Gliedmaßen, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden, von Atherosklerose, von Störungen des Fettstoffwechsels, von Thrombosen, von Störungen der Gallenfunktion, von Befall durch Ektoparasiten, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion,
20 von Protozoen-Erkrankungen, der Malaria, zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, für den Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen oder zur Behandlung von Schockzuständen oder der Zuckerkrankheit und diabetischer Spätschäden oder von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt und zur
25 Gesunderhaltung und Lebensverlängerung.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 allein oder in
Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines
30 Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs und/oder von Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.

5

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen, des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens.

10

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.

15

14. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6.

20

15. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

25

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D217/16

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/048129 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application the whole document	1-15
P,X	WO 03/055880 A2 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 10 July 2003 (2003-07-10) cited in the application the whole document	1-15
A	WO 01/32624 A (DU PONT PHARM CO) 10 May 2001 (2001-05-10) the whole document	1-15
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2004

Date of mailing of the international search report

07/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patankaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/002497

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03/055490 A (MERCK PATENT GMBH ; BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLAUDI) 10 July 2003 (2003-07-10) the whole document	1-15
P,A	WO 03/051866 A (MERCK PATENT GMBH ; BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLAUDI) 26 June 2003 (2003-06-26) the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/002497

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:

Although claim 9 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☒ Claims Nos.:
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 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 II.1

Although claim 9 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

Continuation of II.2

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

The current claims 1-4 and 7-15 relate to a disproportionately large number of possible compounds. In fact they encompass so many alternatives that they appear unclear or too broadly worded to the extent that it was impossible to conduct a meaningful search. The search was therefore directed to the parts of the claims that can be considered clear and concise, namely the subject matter of claims 5 and 6 as well as the examples in the description.

The applicant is advised that 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. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

JP/EP2004/002497

72

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03048129	A1	12-06-2003	US	2004044211 A1		04-03-2004
WO 03055880	A2	10-07-2003	DE	10163914 A1		03-07-2003
			US	2003171580 A1		11-09-2003
WO 0132624	A	10-05-2001	AU	1459601 A		14-05-2001
			BR	0015307 A		09-07-2002
			CA	2389300 A1		10-05-2001
			CN	1413197 T		23-04-2003
			EP	1246805 A1		09-10-2002
			JP	2004501860 T		22-01-2004
			NZ	519146 A		27-02-2004
			WO	0132624 A1		10-05-2001
WO 03055490	A	10-07-2003	DE	10163992 A1		03-07-2003
			WO	03055490 A1		10-07-2003
WO 03051866	A	26-06-2003	DE	10161767 A1		26-06-2003
			WO	03051866 A1		26-06-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D217/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 03/048129 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 12. Juni 2003 (2003-06-12) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
P,X	WO 03/055880 A2 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 10. Juli 2003 (2003-07-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
A	WO 01/32624 A (DU PONT PHARM CO) 10. Mai 2001 (2001-05-10) das ganze Dokument	1-15

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ 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 erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer 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 zureichend ist

a Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Juni 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/07/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patatzen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Zellner, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 03/055490 A (MERCK PATENT GMBH ; BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLAUDI) 10. Juli 2003 (2003-07-10) das ganze Dokument	1-15
P,A	WO 03/051866 A (MERCK PATENT GMBH ; BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLAUDI) 26. Juni 2003 (2003-06-26) das ganze Dokument	1-15

Feld II 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
Obwohl der Anspruch 9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr.
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 BEIBLATT 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 III 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 II.1

Obwohl der Anspruch 9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld II.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Fortsetzung von Feld II.2

Die geltenden Patentansprüche 1-4 und 7-15 beziehen sich auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten dass sie im Sinne von Artikels 6 PCT in einem solchen Masse unklar oder zu weitläufig gefasst erscheinen, als dass sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar und knapp gefasst gelten können, nämlich den Gegenstand der Ansprüche 5 und 6 sowie die Beispiele in der Beschreibung.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche 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 Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002497

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03048129 A1	12-06-2003	US 2004044211 A1	04-03-2004
WO 03055880 A2	10-07-2003	DE 10163914 A1	03-07-2003
		US 2003171580 A1	11-09-2003
WO 0132624 A	10-05-2001	AU 1459601 A	14-05-2001
		BR 0015307 A	09-07-2002
		CA 2389300 A1	10-05-2001
		CN 1413197 T	23-04-2003
		EP 1246805 A1	09-10-2002
		JP 2004501860 T	22-01-2004
		NZ 519146 A	27-02-2004
		WO 0132624 A1	10-05-2001
WO 03055490 A	10-07-2003	DE 10163992 A1	03-07-2003
		WO 03055490 A1	10-07-2003
WO 03051866 A	26-06-2003	DE 10161767 A1	26-06-2003
		WO 03051866 A1	26-06-2003

**(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
7 Octubre 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/085404 A1

(51)	Clasificación Internacional de Patentes ⁷ :	C07D 217/16
(21)	Número de Solicitud Internacional:	PCT/EP2004/002497
(22)	Fecha de Presentación Internacional:	11 Marzo 2004 (11.03.2004)
(25)	Idioma de Presentación:	Alemán
(26)	Idioma de Publicación:	Alemán
(30)	Datos de Prioridad:	
	103 12 963.4	24 Marzo 2003 (24.03.2003) DE

(71) Solicitante (para todos los países designados excepto US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/ Solicitante (solo para US): HOFMEISTER, Armin (DE/DE); Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE); HEINELT, Uwe (DE/DE); Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE); LANG, Hans-Jochen (DE/DE); Rüdeshheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). FRICK, Wendelin (DE/DE); Schornmühl Strasse 3, 65510 Hünstetterm-Beuerbach (DE). BLEICH, Markush (DE/DE); Eufinger Strasse 73, 65597 Hünfelden-Dauborn (DE). WIRTH, Klaus (DE/DE); Robert-Schumann Ring 104, 65830 Krißfeld (DE).

(74) Representante Conjunto: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; Patentes y Licencias, Industriepark Höchst, K801, 65926 Frankfurt (DE)

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): 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)

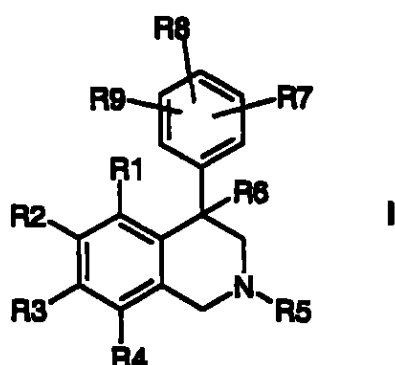
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para 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.

Como se imprimió

(54) Título: 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLEÍNAS SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE

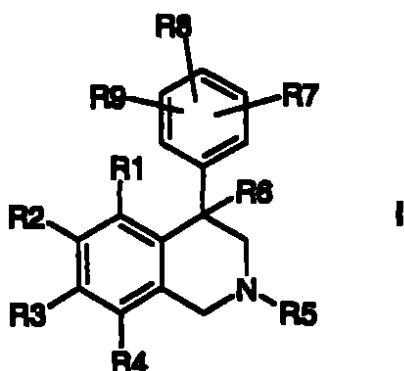


(57) Extracto: La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) en la que R1 a R9 tienen las definiciones citadas en las reivindicaciones. Los medicamentos que contienen compuestos de este tipo son útiles en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades. Dichos compuestos pueden ser usados, entre otros usos, en el caso de enfermedades renales, tal como insuficiencia renal aguda o crónica, en el caso de trastornos de la función biliar, en el caso de trastornos respiratorios, tal como ronquidos o apneas del sueño, o en el caso de apoplejía.

4-feniltetrahidroisoquinoleínas sustituidas, método para su producción, su uso como medicamentos, y medicamento que las contiene

El invento se refiere a compuestos del tipo 4-feniltetrahidroisoquinoleína sustituida. Los medicamentos que comprenden compuestos de este tipo son útiles en la prevención o el tratamiento de diversos trastornos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser usados, entre otros usos, en el caso de trastornos renales, tal como insuficiencia renal aguda o crónica, en el caso de trastornos de la función biliar, en el caso de trastornos respiratorios, tales como ronquidos y apneas del sueño, y en el caso de accidente cerebrovascular.

El invento se refiere a compuestos de la Fórmula I



en la que:

cada uno de R1, R2, R3 y R4

es independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O_k-(CH₂)_l-fenilo, heteroarilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, O_h-SO_j-R10, NR14R15, CONR16R17, COO-R18 u OCOR18;

k es 0 ó 1;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4;

h es 0 ó 1;

j es 0, 1 ó 2;

R10 es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, OH, O-alquilo

- que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o NR11R12;
 cada uno de R11 y R12
 es independientemente hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, NR13, CO o CS;
 R13 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados,
- o
 R11 y R12
 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros;
- o
 R14 y R15
 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros;
- o
 R16 y R17
 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros;
- R19 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados,
- R18 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono

de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

- 5 R5 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, COR20 o SO₂R20;
- R20 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 10 R6 es H, OH, F, Cl, Br, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, u O-acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 15 cada uno de R7, R8 y R9 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:
- 20 v es 0 ó 1;
w es 2 ó 3;
- R47 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados o NR48R49;
- 25 cada uno de R48 y R49 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, CO, CS o NR50;
- 30 R50 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- o
- 35 R48 y R49 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza,

un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros;

R60 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

cada uno de R51 y R52

5 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR53;

10 **R53** es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

o

R51 y R52

15 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros;

L es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{30}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$, $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$, $-\text{CONR}_{30}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CSNR}_{30}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-\text{NR}_{31}-$, $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$ o $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$;

cada uno de R30 y R31

20 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

25 **G** es un grupo $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR33,

$\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b-1-y}$ en que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR33, $\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$ en que dos o más grupos CH_2 están sustituidos por O o NR33,

30 $-(\text{CH}_2)_z\text{COOR}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{SO}_3\text{R}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$ en que uno o más átomos de hidrógeno de las unidades $-(\text{CH}_2)_z$ pueden estar sustituidos por grupos OR32, $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{COOR}_{40}$ o $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$;

a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

35 **x** es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

5	R32 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
10	R33 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados; b es 3, 4, 5, 6 ó 7; y es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7; c es 3, 4, 5, 6, 7 u 8; z es 0, 1, 2, 3 ó 4;
15	cada uno de R34, R35, R36 y R37 es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
20	R38 es $-(CH_2)_n-Y$; n es 0, 1, 2, 3 ó 4; Y es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, S o NR43, o es -COOR44, -CONR45R46, -NHC(NH)NH₂, fenilo o heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH₃, CF₃, OH, OCH₃ y NH₂;
25	cada uno de R43, R44, R45 y R46 es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
30	R39 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
35	

- R40** es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 5 cada uno de R41 y R42 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 10 en los que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 ha de ser definido por el grupo -L-G, y también a sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.
- Se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en que cada uno de R1, R2, R3 y R4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cl-
 15 cloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-fenilo, SO₂R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 u OCOR18;
- 20 **R10** es alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, OH o NR11R12; cada uno de R11 y R12 es independientemente hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 25 o
R11 y R12 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirollo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- 30 cada uno de R14 y R15 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de
- 35

- carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- o
- 5 R14 y R15
- forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidilo, 1-piperazínilo, 1-N-metilpiperazínilo y 4-morfolínilo;
- cada uno de R16 y R17
- 10 es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- o
- R16 y R17
- forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidilo, 1-piperazínilo, 1-N-metilpiperazínilo y 4-morfolínilo;
- 15 R18 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- R5 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 20 R6 es H, OH, F, Cl, Br, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, u O-acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 25 cada uno de R7, R8 y R9
- es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR80, NR51R52 o un grupo -L-G:
- 30 v es 0 ó 1;
- 35

- w es 2 ó 3;
- 5 R47 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o NR48R49; cada uno de R48 y R49 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluora-
- 10 dos;
- o R48 y R49 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y
- 15 4-morfolinilo;
- R60 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados; cada uno de R51 y R52 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de
- 20 carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- o R51 y R52 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidi-
- 25 nilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- L es -CH₂-, -O-, -NR30-, -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30-
- 30 SO₂-, -CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-, -NR30CO-NR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31- o -NR30SO₂NR31-;
- en que cada uno de R30 y R31 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos
- 35 de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluo-

rados;

G es un grupo $C_n(OR32)_xH_{2n+1-x}$ en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR33,

5 $C_b(OR32)_yH_{2b-1-y}$ en que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR33, C_cH_{2c+1} en que dos o más grupos CH_2 están sustituidos por O o NR33,

10 $-(CH_2)_z-COOR34$, $-(CH_2)_z-SO_2R34$, $-(CH_2)_z-N^+R35R36-R37$ en que uno o más átomos de hidrógeno de las unidades $-(CH_2)_z$ pueden estar sustituidos por grupos OR32, $-CR38R39-COOR40$ o $-CR38R39NR41R42$;

a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

x es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

15 **R32** es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

20 **R33** es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

y es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

c es 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

z es 0, 1, 2, 3 ó 4;

25 cada uno de R34, R35, R36 y R37

es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

R38 es $-(CH_2)_n-Y$;

30 **n** es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, S o NR43, o es COOR44, CONR45R46, NHC(NH)NH₂, fenilo o

35

- heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH₃, CF₃, OH, OCH₃ y NH₂;
- 5 cada uno de R43, R44, R45 y R46
es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 10 R39 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- R40 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 15 cada uno de R41 y R42
es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 20 en los que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 ha de ser definido por el grupo -L-G, y también a sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.
- Se da particular preferencia a compuestos de la Fórmula I en que
- 25 cada uno de R1, R2, R3 y R4
es independientemente H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 u OCOR18;
- R10 es CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH o NR11R12;
- 30 cada uno de R11 y R12
es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- o
R11 y R12
- 35 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza,

- un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- 5 cada uno de R14 y R15
es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- o
- 10 R14 y R15
forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- cada uno de R16 y R17
es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- o
- 15 R16 y R17
forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- R18 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- 20 R5 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- R6 es H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCOCH₃, OCOCH₂CH₃, OCOCF₃ u OCOCH₂CF₃;
- cada uno de R7, R8 y R9
es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:
- 25 R47 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ o NR48R49;
- cada uno de R48 y R49
es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- 30 o
- R48 y R49
forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y
- 35

		4-morfolinilo;
	R60	es H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CF ₃ o CH ₂ CF ₃ ;
		cada uno de R51 y R52
5		es independientemente H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CF ₃ , CH ₂ CF ₃ , COCH ₃ , COCH ₂ CH ₃ , COCF ₃ o COCH ₂ CF ₃ ;
		o
		R51 y R52
10		forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidi- nilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
	L	es -CH ₂ -, -O-, -NR30-, -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30- SO ₂ -, -CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO ₂ NR30-, -NR30CO- NR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31- o -NR30SO ₂ NR31-;
		cada uno de R30 y R31
15		es independientemente H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CF ₃ o CH ₂ CF ₃ ;
	G	es un grupo C _a (OR32) _x H _{2a+1-x} en el que uno o más grupos CH ₂ pueden estar sustituidos por O o NR33, C _b (OR32) _y H _{2b+1-y} en que uno o más grupos CH ₂ pueden estar sustituidos por O o NR33, C _c H _{2c+1} en que dos o más grupos CH ₂ están sustituidos por O o NR33,
20		-(CH ₂) _z -COOR34, -(CH ₂) _z -SO ₃ R34, -(CH ₂) _z -N ⁺ R35R36-R37 en que 1 ó 2 átomos de hidrógeno de las unidades -(CH ₂) _z pueden estar sustituidos por grupos OR32, -CR38R39-COOR40 o -CR38R39NR41R42;
25	a	es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
	x	es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
	R32	es H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CF ₃ , CH ₂ CF ₃ , COCH ₃ , COCH ₂ CH ₃ , COCF ₃ o COCH ₂ CF ₃ ;
	R33	es H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CF ₃ o CH ₂ CF ₃ ;
30	b	es 3, 4, 5, 6 ó 7;
	y	es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;
	c	es 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
	z	es 1 ó 2;
		cada uno de R34, R35, R36 y R37
35		es independientemente H, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CF ₃ o

- CH₂CF₃;
- 5 R38 es -(CH₂)_n-Y;
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 Y es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, S o NR₄₃, o es COOR₄₄, CONR₄₅R₄₆, NHC(NH)NH₂, fenilo o heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH₃, CF₃, OH, OCH₃ y NH₂;
- 10 cada uno de R₄₃, R₄₄, R₄₅ y R₄₆
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- 15 R39 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
 R40 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
 cada uno de R₄₁ y R₄₂
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- 20 en los que al menos uno de los radicales R₇, R₈ y R₉ ha de ser definido por el grupo -L-G, y también a sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.
- Se da una preferencia muy particular a compuestos de la Fórmula I en
- 25 que
 cada uno de R₁, R₂, R₃ y R₄
 es independientemente H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R₁₀, NR₁₄R₁₅, CONR₁₆R₁₇, COOR₁₈ u OCOR₁₈;
- 30 R10 es CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH o NR₁₁R₁₂;
 cada uno de R₁₁ y R₁₂
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- 35 cada uno de R₁₄ y R₁₅
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,

- COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
 cada uno de R16 y R17
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- 5 R5 es CH₃;
 R6 es H;
 cada uno de R7, R8 y R9
 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃,
 OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 o
- 10 un grupo -L-G:
 R47 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ o NR48R49;
 cada uno de R48 y R49
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
 COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- 15 o
 R48 y R49
 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza,
 un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pi-
 rollo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y
- 20 4-morfolinilo;
 R60 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
 cada uno de R51 y R52
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
 COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- 25 o
 R51 y R52
 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo
 de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrollo, 1-piperidi-
 nilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- 30 L es -CH₂-, -O-, -NR30-, -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30-
 SO₂-, -CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-, -NR30CO-
 NR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31- o -NR30SO₂NR31-;
 cada uno de R30 y R31
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- 35 G es un grupo C_n(OR32)_xH_{2n+1-x} en el que uno o más grupos CH₂

- R40 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
 cada uno de R41 y R42
 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
 CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o
 COCH₂CF₃;
- 5 en los que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 ha de ser definido por el grupo
 -L-G, y también a sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.
- En una realización, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en
 que R1 y R3 son descritos por H.
- 10 En una realización más, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I
 en que R2 y R4 son descritos por Cl.
- En una realización, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en
 que R5 es descrito por H, CH₃ o CF₃.
- En otra realización, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en
 que R6 es descrito por H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃ u OCOCH₃ y se da preferencia a com-
 puestos en que R6 es descrito por H.
- 15 En una realización, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en
 que cada uno de R7, R8 y R9 es descrito independientemente por H, OH, CH₃, CF₃,
 OCH₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G, en que
- 20 R47 es H, CH₃ o NR48R49;
 cada uno de R48 y R49
 es independientemente H, CH₃ o COCH₃;
- R60 es H o CH₃;
 cada uno de R51 y R52
- 25 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃ o COCH₃;
- L es -NR30CO-, -CONR30- o -NR30CONR31-;
 cada uno de R30 y R31
 es H;
- G es un grupo de la forma C_a(OR32)_xH_{2a+1-x}, C_b(OR32)_yH_{2b-1-y} en
 que un grupo CH₂ puede estar sustituido por O, C_cH_{2c+1} en que
 dos o más grupos CH₂ están sustituidos por O o NR33, -(CH₂)₂-
 -COOH, -(CH₂)₂-SO₃H, -(CH₂)₂-N⁺(CH₃)₃ en que 1 ó 2 átomos de
 hidrógeno de las unidades -(CH₂)₂ pueden estar sustituidos por
 grupos OH, -CR38R39-COOR40 o -CR38R39NR41R42;
- 30
- 35 a es 3, 4, 5 ó 6;

- x es 2, 3, 4 ó 5;
 R32 es H;
 b es 5 ó 6;
 y es 2, 3, 4 ó 5;
 5 c es 6, 7 u 8;
 R33 es H o CH₃;
 R38 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CH₂OH, CH₂SH, CH₂NH₂, CH(OH)CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂COOH, CH₂CONH₂, CH₂CH₂COOR₄₄, CH₂CH₂CONH₂, COOH, fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-imidazolilo, o 3-indolilo;
 R39 es H;
 15 R40 es H, CH₃ o CH₂CH₃;
 cada uno de R41 y R42 es independientemente H, CH₃ o COCH₃;
 R44 es H, CH₃ o CH₂CH₃;

en los que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 ha de ser definido por el grupo -L-G.
 20

En una realización, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en que uno de los radicales R7, R8 y R9 es descrito por LG y los demás son descritos por H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃, SO₂R₄₇, SO₃R₆₀, COR₄₇, COOR₆₀ o NR₅₁R₅₂, en particular por hidrógeno o COOH; se da particular preferencia a compuestos de la Fórmula I en que uno de los radicales R7, R8 y R9 es descrito por LG y cada uno de los demás es descrito por H.
 25

En una realización, se da preferencia a compuestos de la Fórmula I en que cada uno de dos de los radicales R7, R8 y R9 es descrito por LG y uno de los radicales R7, R8 y R9 es descrito por H.

30 Son especialmente preferidos los compuestos de la Fórmula I seleccionados del grupo de

N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,
 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,
 35

- N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,
- N-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,
- 5 N-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metiletil)urea,
- 10 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metiltetrahidropiran-3-il)urea,
- 15 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil)}urea,
- cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-trimetilamonio)}urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2-propil)}urea,
- 20 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-carboxi-2-butil)}urea,
- 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-benzamida,
- 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)-benzamida,
- 25 ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxi-propiónico,
- ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]succínico,
- 30 ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-4-succínico,
- N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guandino-2-pentil]urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-carboxi-2-butil)}urea,
- 35

- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2-propil)}urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bishidroximetiletil)urea,
- 5 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
- 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)isofalamida,
- 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bishidroximetiletil)isofalamida,
- 10 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-bis(2-hidroxi-1,1-bishidroximetiletil)isofalamida,
- 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)isofalamida,
- 15 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-isofalamida,
- ácido 2-[3-(1-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxi-propiónico,
- N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-
- 20 pentanamida,
- N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-pentanamida,
- 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
- 25 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
- {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 30 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 35 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

- etilo,
 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de
 5 etilo,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 10 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
 15 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 20 xetilo,
 [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 xetilo,
 [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 xetilo, y
 25 [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 xetilo;
 y sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

Son muy especialmente preferidos los compuestos de la Fórmula I seleccionados del grupo de

- 30 N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
 N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-
 35 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,

- N-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- N-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- 5 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metiletil)urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
- 10 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metiltetrahidropiran-3-il)urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil)}urea,
- cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-trimetilamonio)}urea,
- 15 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil)}urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-carboxi-2S-butil)}urea,
- 20 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)benzamida,
- 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)benzamida,
- ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxi-2S-propiónico,
- 25 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]succínico,
- ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-4-succinámico,
- 30 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guandino-2S-pentil]urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-aminocarboxi-2S-butil)}urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-aminocarboxi-2S-butil)}urea,
- 35

- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea,
 5 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi metiletil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi metiletil)urea,
 1-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-
 10 -2,3,4,5,6-pentahidroxi hexil)urea,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxi hexil)urea,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroxi me-
 tiletil)isofalamida,
 15 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bis-hidro-
 ximetiletil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-bis(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-
 metiletil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis((2S,3R,4R,5R)-
 20 -2,3,4,5,6-pentahidroxi hexil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
 -pentahidroxi hexil)-isofalamida,
 ácido (S)-2-[3-((S)-1-carboxi-2-hidroxi etil carbamoi)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-
 hidroisoquinolein-4-il)benzollamino]-3-hidroxi propiónico,
 25 (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidi-
 nopentanamida,
 (S)-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidi-
 nopentanamida,
 (S)-2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-im-
 30 dazol-4-il)propionamida,
 (S)-2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-im-
 dazol-4-il)propionamida,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 35 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

- ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de
 5 etilo,
 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 10 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de
 etilo,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de
 15 etilo,
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acéti-
 co,
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acéti-
 20 co,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acéti-
 co,
 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 25 [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 xetilo,
 [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 xetilo,
 [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 30 xetilo, y
 [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
 xetilo;
 y sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

Los grupos de la forma $C_n(OR_{32})_xH_{2n+1-x}$ descritos bajo G pueden ser de
 35 cadena lineal o ramificada. Esto da lugar a cadenas alquílicas polihidroxiladas, según

- derivan, por ejemplo, de bloques de construcción monosacáridos, que están enlazadas al radical fenilo a través de una unidad conectora L. Correspondientemente, la fórmula $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$ describe preferiblemente sustituyentes de alquilo cíclico polihidroxiados. El intercambio de una unidad CH_2 por O da lugar, por ejemplo, a la clase de los
- 5 bloques de construcción de carbohidrato piranosido o furanosido, como se presenta en el Ejemplo 9. G puede proceder igualmente del grupo de los aminoácidos, que están enlazados a través de la función amino del aminoácido o la función carboxilo del aminoácido, en cuyo caso la función amino o carbonilo está incluida en la unidad conectora L. Las cadenas laterales de aminoácido se presentan entonces en R38.
- 10 Cuando los compuestos de la Fórmula I contienen uno o más centros de asimetría, cada uno de estos puede tener independientemente la configuración S o R. Los compuestos pueden estar presentes como isómeros ópticos, como enantiómeros, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas de los mismos en cualquier relación.
- 15 El presente invento incluye todas las formas tautómeras de los compuestos de la Fórmula I.
- Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también se aplica cuando llevan sustituyentes o se encuentran como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxilo. Son ejemplos de radicales alquilo: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Son radicales alquilo preferidos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. En los radicales alquilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
- 20 13, 14, 15, 16 ó 17, átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Son ejemplos de tales radicales fluoroalquilo: trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y heptafluoroisopropilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquier posiciones deseadas por, por ejemplo, hidroxilo. En los radicales alquilo, uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, NH o N-alquilo.
- 25 Los radicales alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también se aplica cuando llevan sustituyentes, por ejemplo, en radicales fluoroalqueno. Los radicales alqueno pueden estar insaturados en diferentes posiciones. Son ejemplos de radicales alqueno: propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y heptenilo. En los radicales alqueno, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13,
- 30 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Los radicales al-

quenilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquier posiciones deseadas por, por ejemplo, hidroxilo. En los radicales alquenilo, uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, NH o N-alquilo.

5 Los radicales acilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también es cierto cuando llevan sustituyentes. Son ejemplos de radicales acilo: formilo, acetilo, propionilo y butirilo. En los radicales acilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor.

10 Son ejemplos de radicales cicloalquilo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En los radicales cicloalquilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Los radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquier posiciones deseadas por, por ejemplo, hidroxilo. Los radicales cicloalquilo también pueden estar en forma ramificada como alquilocicloalquilos o cicloalquilalquilos, tal como, por ejemplo, metilciclohexilo o ciclohexilmetilo. En los radicales cicloalquilo, uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, NH o N-alquilo.

15 Los radicales fenilo pueden estar no sustituidos o estar simple o múltiplemente, por ejemplo, simple, doble o triplemente, sustituidos con radicales idénticos o diferentes. Cuando un radical fenilo está sustituido, lleva preferiblemente uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Esto se aplica igualmente a radicales fenilo sustituidos de grupos tales como fenilalquilo, fenilcarbonilo, etc. Son radicales fenilalquilo, por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. En radicales fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. El fenilo disustituido puede estar sustituido en las posiciones 2,3, posiciones 2,4, posiciones 2,5, posiciones 2,6, posiciones 3,4 o posiciones 3,5. En radicales fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en las posiciones 2,3,4, posiciones 2,3,5, posiciones 2,4,5, posiciones 2,4,6, posiciones 2,3,6 o posiciones 3,4,5.

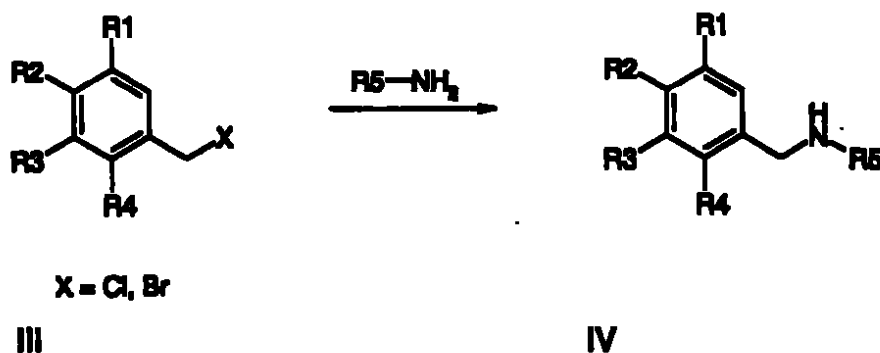
25 Los radicales heteroarilo son compuestos anulares aromáticos en que uno o más átomos anulares son átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno o 1 ó 2 átomos de azufre, o son combinaciones de diferentes heteroátomos. Los radicales heteroarilo pueden estar enlazados a través de todas las posiciones, por ejemplo, a través de la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Los radicales heteroarilo pueden estar no sustituidos o estar simple o múltiplemente, por ejemplo, simple, doble o triplemente, sustituidos con radicales

idénticos o diferentes. Son heteroarilos, por ejemplo: 2- y 3-tienilo, 2- y 3-furilo, 1-, 2- y 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- y 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- y 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- y -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- y -5-ilo, 1- y 5-tetrazolilo, 2-, 4- y 5-oxazolilo, 3-, 4- y 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- y -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- y -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2- y -5-ilo, 2-, 4- y 5-tiazolilo, 3-, 4- y 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2- y -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- y -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- y -5-ilo, 2-, 3- y 4-piridilo, 2-, 4-, 5- y 6-pirimidinilo, 3- y 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo, 1-, 2-, 4- y 5-benzoimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-quinoleinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7 y 8-isoquinoleinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-cinnolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- y 8-quinaxalinilo y 1-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-ftalazinilo. También están incluidos los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- y 4-piridilo. Se da preferencia a los heterociclos de 5 ó 6 miembros, tales como, por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo y piridilo.

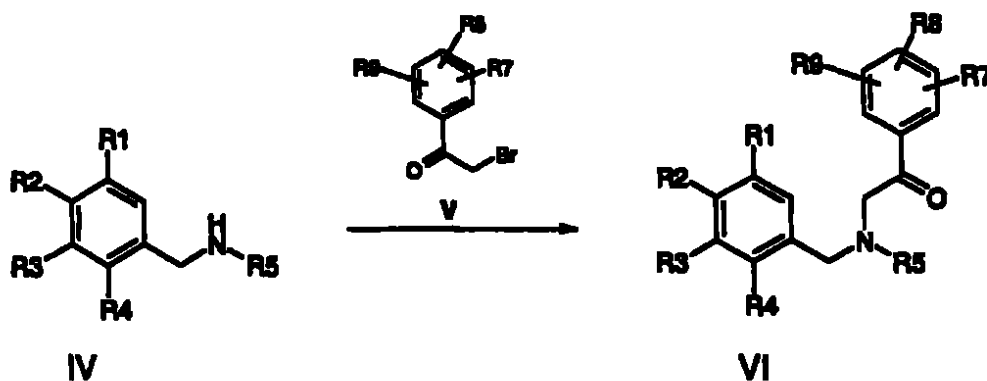
Como unidades CH_2 también se incluyen los grupos CH_3 que rematan una cadena alquílica, los cuales son interpretados como grupos $\text{CH}_2\text{-H}$ en este contexto.

También se describen métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula I aquí descritos pueden ser preparados a partir de los precursores bencilámnicos IV. Si no se dispone comercialmente de estos, pueden ser a su vez sintetizados mediante métodos estándares conocidos por los expertos en la técnica, a partir de los correspondientes cloruros o bromuros de bencilo III y la correspondiente amina.



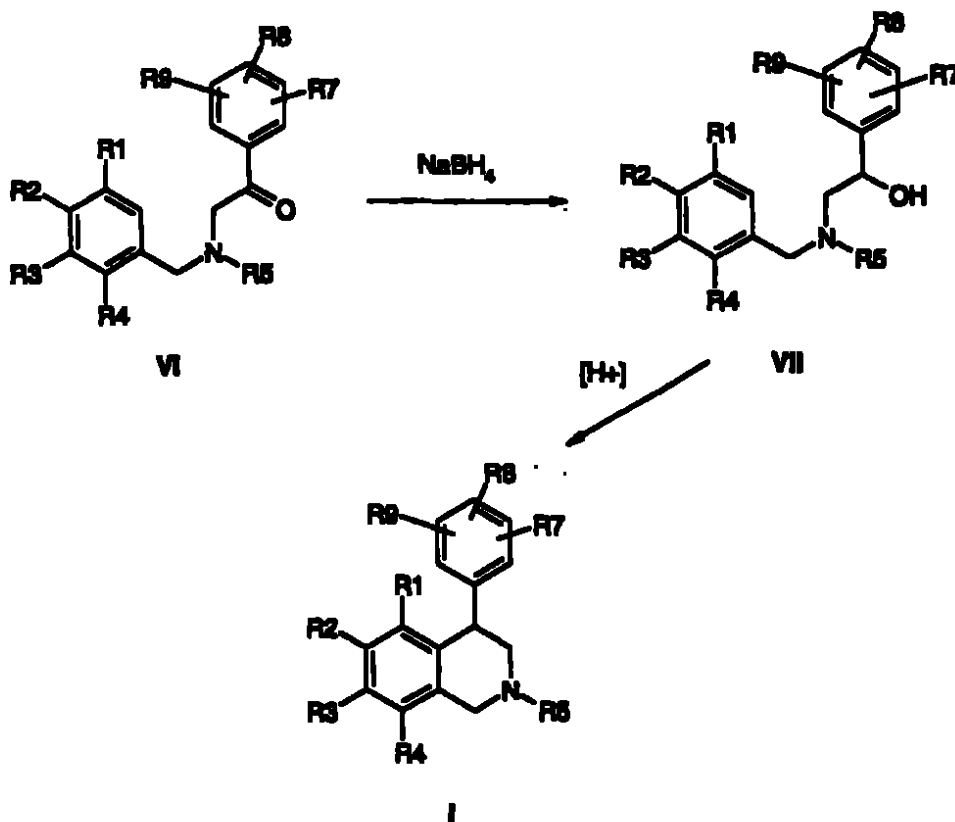
Las bencilaminas IV obtenidas de este modo son alquiladas de una manera conocida por los expertos en la técnica, con los compuestos de alfa-bromoacetofenona V apropiadamente sustituidos.



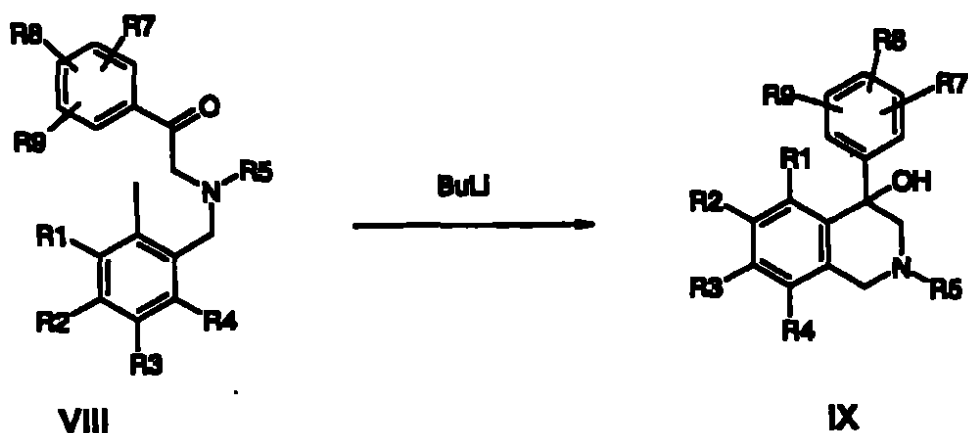
Los compuestos de α -bromoacetofenona V pueden ser obtenidos mediante métodos bibliográficos a partir de los correspondientes precursores de acetofenona, por bromación.

Las deseadas tetrahidroisoquinoleínas I pueden ser obtenidas mediante métodos conocidos, por reducción de los grupos carbonilo de VI y la subsiguiente clación, catalizada por ácido, de los alcoholes VII resultantes (véanse Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5.837; Org. Prep. Proced. Int., 1995, 27, 513).

10

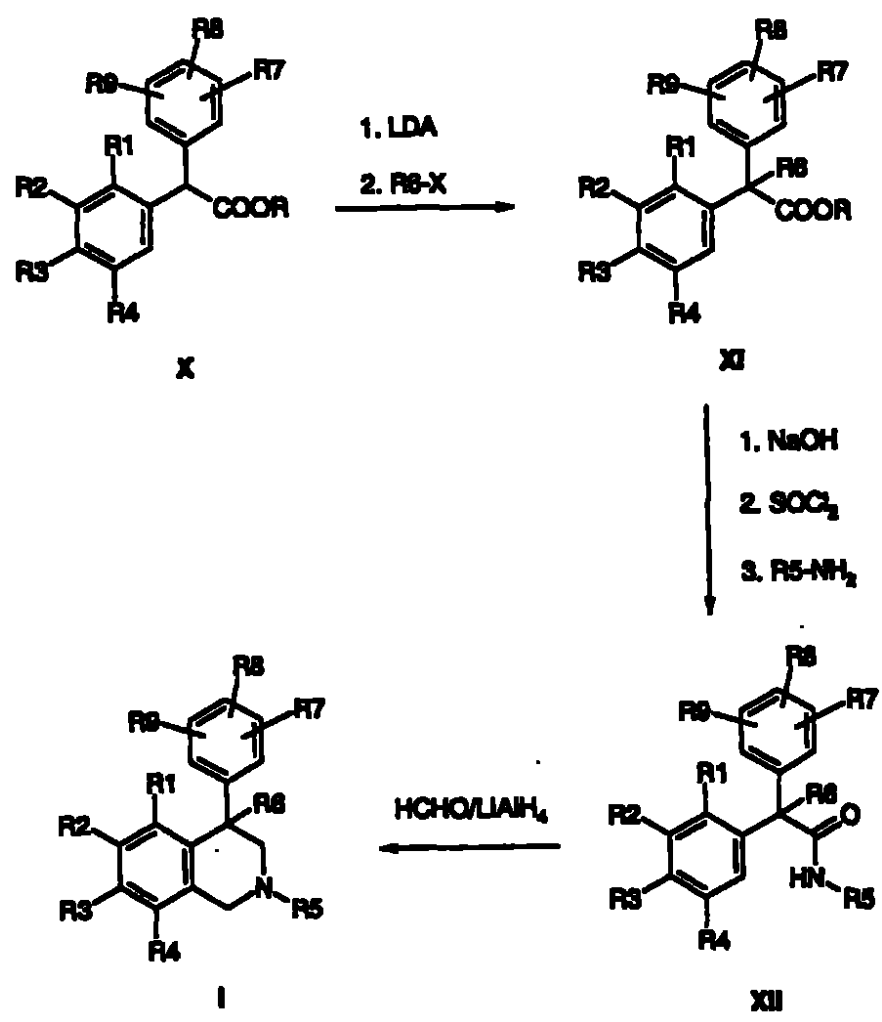


Cuando R6 no es H, los deseados compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de los yoduros VIII (véase Chem. Pharm. Bull., 1.994, 42, 67) mediante intercambio de halógeno-metal y el subsiguiente ataque nucleófilo de la especie de organolitio Intermedia al grupo carbonilo (véase Chem. Pharm. Bull., 1.995, 43, 1.543).

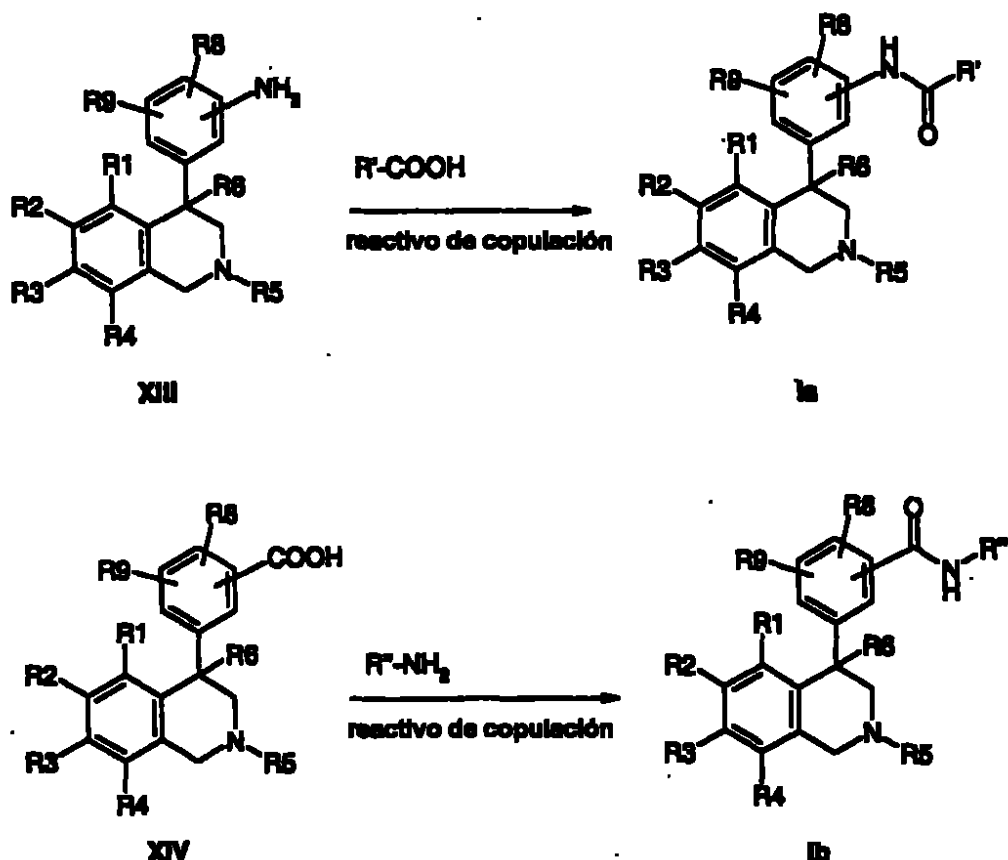


Los alcoholes terciarios IX sintetizados de este modo pueden ser convertidos en otros derivados, tales como, por ejemplo, los éteres o ésteres derivados de los mismos, mediante métodos conocidos.

Para preparar compuestos análogos (I) con ramificación alquímica, los apropiados ésteres difenilacéticos X pueden ser alquilados en la posición alfa con R6 mediante métodos conocidos. Los productos XI deseados pueden ser convertidos mediante métodos estándares en las correspondientes amidas XII que son convertidas en las tetrahidroisoquinoleínas I deseadas en una reacción de tipo Pictet-Spengler (véanse Tetrahedron, 1.987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull., 1.985, 33, 340).



El enlace de los sustituyentes L-G a las posiciones R7, R8 y R9 puede ser, por ejemplo, a través de un enlace amídico. En este caso, las vías sintéticas anteriormente descritas aseguran que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 esté presente como un grupo NH₂ o COOH. Puede enlazarse un radical polar de una manera conocida por los expertos en la técnica, al copular ácidos carboxílicos polares (por ejemplo, ácido glucónico que ha de estar apropiadamente protegido) con el compuesto amínico XIII o al copular aminas polares (por ejemplo, glucamina) con el correspondiente compuesto carboxílico XIV, para dar lugar a las carboxanilidas Ia o las carboxamidas Ib.



En los compuestos de las fórmulas II a XIV, cada uno de los radicales R_1 a R_9 es como se definió anteriormente o es un grupo funcional en forma protegida o en fase precursora.

Los compuestos de urea o, si no, de tiourea procedentes de las moléculas precursoras XIII pueden ser asimismo preparados a partir de las mismas de una manera conocida por los expertos en la técnica.

Ha sido posible mostrar que compuestos de la Fórmula I constituyen inhibidores excepcionales del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE), especialmente del intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3).

En la solicitud de patente WO03048129 ya se han descrito tetrahidroisoquinoleínas como inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3). En la solicitud de patente WO03055880 se describe la clase de compuestos relacionados de las sales de tetrahidroisoquinoleínico como inhibidores de NHE3. Sin embargo, las propiedades de estos compuestos no son aún satisfactorias en cuanto a diversos aspectos y existe todavía la necesidad de compuestos que tengan un perfil de propiedades farmacodinámicas o farmacocinéticas más favorable y que sean adecuados para tratar trastornos muy diferentes.

El NHE3 se encuentra en el cuerpo de diversas especies, preferiblemente en la vesícula biliar, los intestinos y los riñones (Larry Fillegel et al., Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1.998), pero también podría hallarse en el cerebro (E. Ma et al., Neuroscience 79: 591-603).

5 Como consecuencia de sus inesperadas propiedades inhibitoras de NHE, los compuestos de la Fórmula I son adecuados para prevenir y tratar trastornos que son causados por activación y/o por un NHE activado. El uso de los compuestos del invento se refiere a la prevención y el tratamiento de trastornos agudos y crónicos en veterinaria y medicina.

10 De este modo, los Inhibidores de NHE del invento son adecuados para tratar trastornos que son causados por isquemia y/o por reperfusión.

 Como una consecuencia de sus propiedades farmacológicas, los compuestos aquí descritos son excepcionalmente adecuados como medicamentos anti-arrítmicos que tienen un componente cardioprotector para la profilaxis de la infartación y para el tratamiento de la infartación, y también para el tratamiento de la angina de pecho, en cuyo caso además inhiben o reducen en gran medida, de una manera preventiva, los procesos patofisiológicos del desarrollo de lesión provocada por isquemia, en particular en la provocación de arritmias cardíacas provocadas por isquemia. A causa de sus efectos protectores frente a situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de la Fórmula I usados de acuerdo con el invento pueden, como una consecuencia de la inhibición del mecanismo celular de intercambio de Na^+/H^+ , ser usados como un medicamento para tratar toda lesión aguda o crónica provocada por isquemia o los trastornos provocados primaria o secundariamente por ella. Esto se refiere al uso de los mismos como medicamentos para intervenciones quirúrgicas, por ejemplo, en trasplantes de órganos, en cuyo caso los compuestos pueden ser usados tanto para la protección de los órganos en el donante como para su protección durante la extracción, para proteger los órganos extraídos, por ejemplo, en el curso del tratamiento con, o del almacenamiento de los mismos en, fluidos de baños fisiológicos, y también en el curso de la transferencia al organismo receptor. Los compuestos son asimismo medicamentos valiosos que tienen una acción protectora cuando se llevan a cabo intervenciones quirúrgicas angioplásticas en, por ejemplo, el corazón o, si no, en vasos periféricos.

 De acuerdo con su acción protectora frente a la lesión provocada por isquemia, los compuestos son también adecuados como medicamentos para tratar isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central (CNS; del

inglés, *central nervous system*), en cuyo caso son adecuados para, por ejemplo, tratar un accidente cerebrovascular o un edema cerebral.

Además, los compuestos de la Fórmula I usados de acuerdo con el invento son asimismo adecuados para tratar formas de shock, tales como, por ejemplo, los shocks alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Además, los compuestos provocan una mejora de la conducción respiratoria y, por lo tanto, son usados para tratar estados respiratorios en el caso de los siguientes estados y trastornos clínicos: conducción respiratoria central alterada (por ejemplo, apneas centrales del sueño, muerte infantil súbita, e hipoxia postoperatoria), trastornos respiratorios relacionados con la musculatura, trastornos de la respiración después de una ventilación de larga duración, trastornos de la respiración en el curso de una adaptación a altas montañas, formas obstructiva y mixta de apneas del sueño, y trastornos pulmonares agudos y crónicos con hipoxia e hipercapnia.

Los compuestos aumentan además el tono muscular de las vías aéreas superiores, de modo que se suprimen los ronquidos.

Por lo tanto, los compuestos mencionados son usados ventajosamente para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de apneas del sueño y trastornos respiratorios relacionados con la musculatura y para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de los ronquidos.

Se ha hallado que una combinación de un inhibidor de NHE con un inhibidor de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), en cuyo caso el último ocasiona acidosis metabólica y por ello aumenta la actividad respiratoria, es ventajosa como resultado de una acción potenciada y un uso reducido de ingrediente activo.

Además, los compuestos aquí descritos son adecuados como medicamentos para la terapia y profilaxis de enfermedades y trastornos que son provocados por una hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, en particular para tratar enfermedades del tipo epiléptico, espasmos clónicos y tónicos centralmente provocados, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. Los inhibidores de NHE aquí descritos pueden ser empleados solos o en combinación con otras sustancias antiepilépticas o ingredientes activos antiscótics, o con inhibidores de la carbonato deshidratasa, por ejemplo, con acetazolamida, y también con otros inhibidores de NHE o del intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE).

Se ha hallado que los compuestos usados de acuerdo con el invento producen un efecto laxante suave y, en consecuencia, pueden ser usados ventajosamente como laxantes o en el caso de riesgo de estreñimiento.

Además, los compuestos del invento pueden ser ventajosamente usados para la prevención y la terapia de trastornos agudos y crónicos del tracto intestinal que son provocados por estados isquémicos de la región intestinal y/o por la subsecuente reperusión. Tales complicaciones pueden ser causadas, por ejemplo, por una
5 inadecuada peristalsis intestinal, como se observa frecuentemente, por ejemplo, después de intervenciones quirúrgicas, y en el caso de estreñimiento o de actividad intestinal muy reducida.

Existe también la posibilidad de prevención de formación de cálculos biliares.

10 Además, los compuestos de la Fórmula I usados de acuerdo con el invento presentan una potente acción inhibidora sobre la proliferación de células, por ejemplo, sobre la proliferación de fibroblastos y la proliferación de células de músculo liso vascular. Por lo tanto, los compuestos de la Fórmula I son útiles como agentes
15 terapéuticos valiosos para trastornos en que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria y, por consiguiente, pueden ser utilizados como agentes antiateroscleróticos, agentes contra complicaciones diabéticas tardías, agentes contra la insuficiencia renal crónica, cánceres, trastornos fibróticos del corazón y también contra la fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y fibrosis renal, e hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo, del corazón y la próstata, y, de este modo, para la
20 prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y en el caso de hiperplasia de próstata o hipertrofia de próstata.

Los compuestos del invento son inhibidores eficaces del antiportador celular de sodio-protón (intercambiador de Na/H), cuyo nivel está elevado en numerosos trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.), también en aque-
25 llas células que pueden ser fácilmente sometidas a mediciones, tales como, por ejemplo, eritrocitos, trombocitos y leucocitos. Por lo tanto, los compuestos usados de acuerdo con el invento son adecuados como herramientas científicas extraordinarias y sencillas para, por ejemplo, su uso como agentes diagnósticos para determinar y diferenciar diferentes formas de hipertensión, pero también de aterosclerosis, diabetes y
30 complicaciones diabéticas tardías, trastornos proliferativos, etc.

Además, los compuestos de la Fórmula I son adecuados para terapia preventiva para prevenir el desarrollo de, y tratar, una presión sanguínea elevada, por ejemplo, la hipertensión esencial, ya que reducen o inhiben totalmente la reabsorción de NaCl en el sistema tubular de los riñones. En consecuencia, son también excepcio-
35 nalmente adecuados como compañeros de combinación y formulación para medica-

mentos que se usan para tratar una presión sanguínea elevada. Por ejemplo, pueden combinarse con diuréticos que tengan acción de tipo tiazida, diuréticos del asa, antagonistas de aldosterona y pseudoaldosterona tales como hidroclorotiazida, indapamida, polftiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida y triamtereno.

5 Además, los inhibidores de NHE del presente invento pueden ser usados en combinación con inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina (ACE; del inglés, angiotensin converting enzyme), tales como, por ejemplo, ramiprilo, enalaprilo y captoprilo. Los bloqueadores β son también otros compañeros de combinación favorables. Los inhibidores de NHE descritos pueden asimismo ser usados en la prevención de, y para

10 tratar, trastornos trombóticos ya que, como inhibidores de NHE, pueden tanto inhibir la propia agregación de plaquetas como inhibir o prevenir adicionalmente la excesiva liberación de mediadores de la coagulación, en particular del factor de von Willebrand. Por lo tanto, los inhibidores de NHE del presente invento pueden ser combinados con otros ingredientes activos anticoagulantes, tales como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, antagonistas de la trombina, antagonistas del factor Xa, medicamentos que ejercen

15 acción fibrinolítica, antagonistas del factor VIIa, etc. La aplicación combinada de los presentes inhibidores de NHE con inhibidores de NCBE es particularmente beneficiosa.

Se ha hallado también que los inhibidores de NHE ejercen una influencia

20 beneficiosa sobre lipoproteínas séricas. Se admite generalmente que unos niveles lipídicos en sangre excesivamente elevados, conocidos como hiperlipoproteinemias, constituyen un significativo factor de riesgo para el desarrollo de lesiones vasculares arterioscleróticas, especialmente de una cardiopatía coronaria. Por lo tanto, la reducción de niveles elevados de lipoproteínas séricas es excepcionalmente importante para

25 la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas. Por lo tanto, los compuestos usados de acuerdo con el invento pueden ser usados para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas al eliminar un factor de riesgo causal. Los inhibidores de NHE del invento pueden ser también ventajosamente combinados con otros ingredientes activos antiarterioscleróticos, tales como una sustancia de la clase de los fibratos,

30 un supramodulador de la actividad del receptor de LDL, tal como MD-700 o LY295427, o un inhibidor de la resorción de colesterol o ácidos biliares o un agente antihipercolesterolémico de la clase de las estatínas, tal como, por ejemplo, pravastatina, lovastatina o simvastatina. Esta protección de los vasos frente al síndrome de disfunción endotelial hace que los compuestos de la Fórmula I sean medicamentos viables para prevenir

35 y tratar vasoespasmos coronarios, trastornos vasculares periféricos, tales como claud-

cación intermitente, aterogénesis y aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía dilatada, y trastornos trombóticos.

Los compuestos mencionados pueden ser asimismo usados para tratar enfermedades que son causadas por protozoos, y son especialmente adecuados como agentes antipalúdicos.

Además, los compuestos son adecuados para controlar parásitos chupadores, tales como mosquitos, garrapatas, pulgas y plagas de vegetales.

De acuerdo con sus acciones protectoras, los compuestos son también adecuados como medicamentos para conservar la salud y prolongar la vida.

En general, los inhibidores de NHE aquí descritos pueden ser ventajosamente combinados con otros compuestos que regulan el pH intracelular, y son compañeros de combinación útiles los inhibidores del grupo enzimático de la carbonato deshidratasa, los inhibidores de sistemas transportadores de ion bicarbonato tales como el cotransportador de sodio-bicarbonato y el intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio, y también otros inhibidores de NHE que, por ejemplo, ejerzan una acción inhibidora sobre otros subtipos de NHE, ya que pueden potenciar los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores de NHE aquí descritos.

Por lo tanto, los compuestos mencionados son ventajosamente útiles para preparar un medicamento para prevenir y tratar apneas del sueño y trastornos respiratorios relacionados con la musculatura; para preparar un medicamento para prevenir y tratar los ronquidos; para preparar un medicamento para reducción de la presión sanguínea; para preparar un medicamento que ejerza un efecto laxante para prevenir y tratar bloqueos intestinales; para preparar un medicamento para prevenir y tratar trastornos que sean provocados por isquemia y reperusión de órganos centrales y periféricos, tales como insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular, estados endógenos de shock, trastornos intestinales, etc.; para preparar un medicamento para tratar la lesión diabética tardía y trastornos renales crónicos, en particular todas las inflamaciones renales (nefritis) que estén asociadas con una excreción aumentada de proteína/albumina; para preparar un medicamento para tratar la hipercolesterolemia; para preparar un medicamento para prevenir la aterogénesis y la aterosclerosis; para preparar un medicamento para prevenir y tratar trastornos que sean provocados por unos niveles de colesterol elevados; para preparar un medicamento para prevenir y tratar trastornos que sean provocados por una disfunción endotelial; para preparar un medicamento para tratar una infección por ectoparásitos; y para preparar un medica-

mento para tratar las enfermedades mencionadas en combinaciones con sustancias reductoras de la presión sanguínea, preferiblemente con Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), con diuréticos, antagonistas de aldosterona o antagonistas del receptor de angiotensina. Se ha hallado que una combinación de un inhibidor de NHE de la Fórmula I con un ingrediente activo que reduzca el nivel sanguíneo de lípidos, preferiblemente con un Inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), llevando el último a cabo una acción hipolipidémica y, de este modo, aumentando las propiedades hipolipidémicas del Inhibidor de NHE de la Fórmula I, es una combinación beneficiosa que tiene una acción potenciada y un uso reducido del Ingrediente activo.

Se reivindica la administración de inhibidores del Intercambio sodio-protón, de la Fórmula I, como nuevos medicamentos para reducir un nivel sanguíneo elevado de lípidos, como es la combinación de Inhibidores del Intercambio sodio-protón con medicamentos reductores de la presión sanguínea y/o hipolipidémicos.

El invento también se refiere a composiciones farmacéuticas para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como a composiciones curativas para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solos o en combinación con uno o más medicamentos o ingredientes activos farmacológicos diferentes.

Los medicamentos que comprenden un compuesto de la Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser administrados, por ejemplo, oral, parenteral, intramuscular, intravenosa, rectal, nasal o subcutáneamente, por Inhalación o mediante una forma de dosificación transcutánea adecuada, dependiendo la administración preferida de las características concretas del trastorno. Los compuestos de la Fórmula I pueden ser usados, solos o junto con excipientes farmacéuticos, en veterinaria o en medicina y en protección de plantas. En general, los medicamentos comprenden ingredientes activos de la Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

Los excipientes que son adecuados para la deseada formulación farmacéutica resultan familiares a los expertos en la técnica basándose en sus conocimientos expertos. Además de disolventes, agentes formadores de gel, bases para supositorios, excipientes para tabletas y otros vehículos para ingredientes activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, agentes dispersivos, agentes emulsivos, agentes

antiespumantes, agentes saboreadores, conservantes, agentes solubilizantes y colorantes.

Para una forma de administración oral, los compuestos activos son mezclados con los aditivos adecuados para este fin, tales como vehículos, agentes estabilizadores o agentes diluyentes inertes, y son convertidos en las formas de dosificación adecuadas, tales como tabletas, tabletas revestidas, cápsulas de gelatina dura, y disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, mediante métodos habituales. Los ejemplos de vehículos inertes útiles incluyen goma arábiga, magnesita, carbonato magnésico, fosfato potásico, lactosa, glucosa y almidón, en particular almidón de maíz. La preparación puede estar en forma de gránulos secos o en forma de gránulos húmedos. Son ejemplos de vehículos oleosos útiles o disolventes útiles: aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol y aceite de hígado de bacalao.

Para administración subcutánea, percutánea o intravenosa, los compuestos activos usados, si se desea con las sustancias habituales para este fin, tales como agentes solubilizantes, agentes emulsivos u otros excipientes, son convertidos en una disolución, suspensión o emulsión. Son ejemplos de disolventes útiles: agua, disolución salina fisiológica y alcoholes, tales como, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol y además disoluciones azucaradas tales como disoluciones de glucosa o manitol, o, si no, una mezcla de los diferentes disolventes mencionados.

Son ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o composiciones pulverizables: disoluciones, suspensiones y emulsiones del ingrediente activo de la Fórmula I en un disolvente farmacéuticamente aceptable, en particular etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si es necesario, la formulación puede también comprender otros excipientes farmacéuticos tales como agentes tensioactivos, agentes emulsivos y estabilizadores, y además un gas propulsor. Dicha preparación contiene típicamente el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10 % en peso, en particular de aproximadamente 0,3 a 3 % en peso.

La dosificación del ingrediente activo de la Fórmula I que se va a administrar y la frecuencia de administración dependen de la potencia y la duración de acción de los compuestos usados, además de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata, y también del sexo, la edad, el peso y la sensibilidad individual del mamífero que se trata.

Por término medio, la dosis diaria de un compuesto de la Fórmula I en el caso de un paciente que pese aproximadamente 75 kg es de al menos 0,001 mg/kg,

preferiblemente 0,1 mg/kg, hasta a lo sumo 30 mg/kg, preferiblemente 1 mg/kg de peso corporal. En el caso de episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo, inmediatamente después de padecer estados de apnea en altas montañas, puede que sean necesarias dosificaciones aún mayores. Especialmente en el caso de administración intravenosa, por ejemplo, a un paciente con un ataque al corazón en la unidad de cuidados intensivos, puede que sean necesarios hasta 300 mg/kg por día. La dosis diaria puede ser dividida en una o más, por ejemplo, hasta 4, dosis individuales.

Cuando los compuestos de la Fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o básicos y/o uno o más heterociclos básicos, las correspondientes sales fisiológica o toxicológicamente aceptables, en particular las sales que pueden ser usadas farmacéuticamente, quedan también incluidas en el invento. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I pueden tener un grupo ácido desprotonado y ser usados, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio o potasio, o como sales amónicas, por ejemplo, como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. Los compuestos de la Fórmula I que contienen un grupo básico pueden ser también usados en forma de sus sales fisiológicamente aceptables por adición de ácido, con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, como hidroclozuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, etc.

20

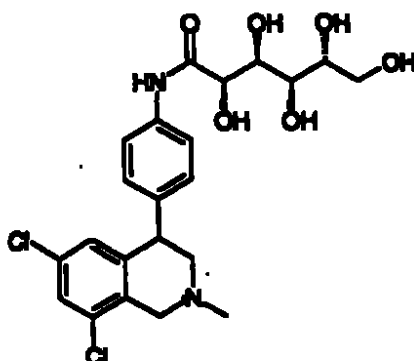
Descripciones y ejemplos experimentales

Lista de abreviaturas usadas:

	R_t	tiempo de retención (del inglés, <u>r</u> etention <u>t</u> ime)
	TFA	ácido trifluoroacético
25	HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia (del inglés, <u>h</u> igh <u>p</u> erformance <u>l</u> iquid <u>c</u> hromatography)
	eq	equivalentes
	LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas (del inglés, <u>l</u> iquid <u>c</u> hromatography <u>m</u> ass <u>s</u> pectroscopy)
30	MS	espectroscopía de masas
	ESI	ionización por electropulverización (del inglés, <u>e</u> lectrospray <u>i</u> onization)
	RT	temperatura ambiental (del inglés, <u>r</u> oom <u>t</u> emperature)
	THF	tetrahidrofurano
35	TOTU	tetrafluoroborato de O-[(etoxycarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio

- DMSO dimetilsulfóxido
 abs. absoluto
 desc. descomposición
 DMF dimetilformamida
 5 DMAP 4-dimetilaminopiridina
 HOBt 1-hidroxibenzotriazol
 DIC diisopropilcarbodiimida
 ACN acetonitrilo
 DEA dietilamina
 10 NMR resonancia magnética nuclear (del inglés, nuclear magnetic resonance)

Ejemplo 1: N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida



15

Producto Intermedio 1: 2,4-diclorobencilmetilamina

Fue preparado mediante métodos bibliográficos (J. Med. Chem., 1.984, 27, 1.111).

20 **Producto Intermedio 2:** N-[4-(2-bromoacetil)fenil]acetamida

Fue sintetizado de un modo conocido por los expertos en la técnica al bromar N-(4-acetilfenil)acetamida.

25 Se cargó inicialmente el compuesto de partida (0,256 moles) en 300 ml de ácido acético y se añadió gota a gota, a 60°C, una disolución de 39,9 g de bromo (1,0 eq) en 60 ml de ácido acético. Después de 1,5 horas, se enfrió la mezcla a la temperatura ambiental y se añadió la mezcla de reacción a 1 l de hielo-agua. El precipitado fue separado por filtración con aspiración, lavado con agua y secado para aislar 60 g del compuesto del título (p. f.: 192°C).

Producto Intermedio 3: N-[4-[2-(2,4-diclorobencilamino)acetil]fenil]acetamida

Se cargaron inicialmente 37,1 g (0,195 moles) de Producto Intermedio 1 en 400 ml de dioxano y se mezclaron con una disolución de 60 g (0,234 moles) de Producto Intermedio 2 en 600 ml de dioxano. Se añadieron 134 ml de trietilamina y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 4 h. Tras dejar reposar durante la noche, el precipitado fue separado por filtración y el producto de filtración fue concentrado in vacuo. El residuo fue recogido en acetato de etilo, lavado con NaHCO₃ y H₂O, secado con MgSO₄ y concentrado. El residuo oleoso resultante fue triturado con una mezcla de acetato de etilo/éter dietílico para obtener 36 g de Producto Intermedio 3 en forma de sólido cristalino (p. f.: 115-117°C).

Producto Intermedio 4: N-[4-[2-(2,4-diclorobencilamino)-1-hidroxetil]fenil]acetamida

Se disolvieron 36 g (0,099 moles) de Producto Intermedio 3 en 500 ml de metanol y se mezcló la disolución, a 0°C, con 7,8 g (2 eq) de borohidruro sódico. La mezcla fue agitada a 0°C durante otros 30 min y a temperatura ambiental durante una hora más. Para procesamiento, la mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue sometido a reparto entre HCl 1 N y acetato de etilo. Se separó la fase acuosa, se ajustó su pH a 9 y se sometió dos veces a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄ y fueron concentradas. El producto crudo obtenido de este modo pudo ser luego usado sin una purificación ulterior.

Producto Intermedio 5: N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]acetamida

Se disolvieron 20 g (0,054 moles) de Producto Intermedio 4 en 250 ml de diclorometano y se mezcló esta disolución gota a gota, a 0°C, con 250 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla fue agitada a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiental durante 1 h. Para procesamiento, se añadió la mezcla de reacción a hielo-agua y se separó el precipitado por filtración con aspiración. El precipitado fue recogido en 300 ml de NaOH 1 N y fue sometido tres veces a extracción con acetato de etilo. El secado de las fases orgánicas y una concentración proporcionaron un producto crudo que fue triturado con éter diisopropílico para aislar 11,7 g del compuesto del título en forma de sólido cristalino (p. f.: 205-206°C).

Producto Intermedio 6: 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina

Se disolvieron 3,0 g (8,6 milimoles) de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolein-4-il)fenil]acetamida (Producto Intermedio 5) en 100 ml de disolución de etóxido sódico al 20 % y se calentó la disolución a reflujo durante 4 horas. Se añadieron 2,0 g más (29,4 milimoles) de etóxido sódico sólido y se calentó la mezcla a reflujo durante otras 3 horas. Para procesamiento, el disolvente fue eliminado in vacuo y el residuo fue recogido en 200 ml de H₂O y fue sometido dos veces a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO₄ y fueron concentradas. Para mayor purificación, se efectuó una cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 1:1) para obtener la anilina en forma de aceite amarillento con rendimiento cuantitativo.

Producto Intermedio 7: cloruro de 2,3,4,5,6-penta-O-acetilgluconilo

El compuesto del título fue sintetizado mediante métodos bibliográficos (Org. Syntheses, 1.961, 41, 79-82).

15

Producto Intermedio 8: N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-O-acetilhexanamida

Se cargaron inicialmente 614 mg (2,0 milimoles) de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolein-4-il)fenilamina (Producto Intermedio 6) en 20 ml de piridina y se mezclaron a 0°C con una disolución de 1,28 g (3,0 milimoles) de cloruro de 2,3,4,5,6-penta-O-acetilgluconilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla fue agitada a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiental durante 1 hora. Para procesamiento, la mezcla fue concentrada y el residuo fue recogido en diclorometano. Se efectuó un lavado, una vez con H₂O, una vez con disolución saturada de NaHCO₃, dos veces con HCl 1 N y una vez más con H₂O, lo que fue seguido de secado sobre MgSO₄ y concentración. El producto crudo obtenido de esta manera (1,12 g) pudo ser usado en la reacción siguiente sin una purificación ulterior.

25

1: N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

30

Se disolvió el producto crudo obtenido como Producto Intermedio 8 en 30 ml de metanol y se mezcló la disolución en porciones, a temperatura ambiental, con 452 mg (8,4 milimoles) de metóxido sódico. Después de una a dos horas a temperatura ambiental, se ajustó el pH a aproximadamente 7 usando HCl 1 N y se eliminó el disolvente in vacuo. El residuo fue recogido en disolución saturada de NaHCO₃ y fue

35

sometido dos veces a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 y fueron concentradas. Una cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol proporcionó 373 mg del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

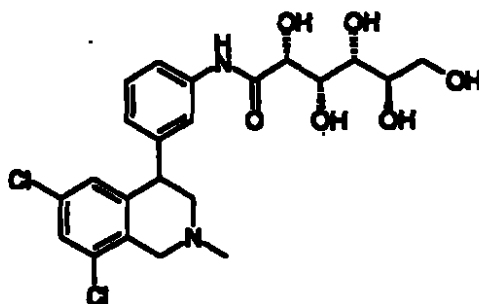
5

1a: Hidrocloruro de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

Se recogieron 201 mg (0,4 milimoles) de [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (Compuesto Ejemplar 1) en 75 ml de H_2O y se mezclaron a temperatura ambiental con 4,14 ml de HCl 0,1 M. La mezcla fue agitada durante 15 minutos, filtrada y liofilizada para obtener 177 mg del hidrocloruro deseado.

Ejemplo 2: N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

15



Producto Intermedio 1: 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina

20

A partir de 2,4-diclorobencilmetilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 1) y N-[3-(2-bromoacetil)fenil]acetamida (véase el Ejemplo 1, Producto Intermedio 2), se preparó el derivado anilínico 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (véase el Ejemplo 1, Producto Intermedio 6) de una manera similar a la vía sintética descrita en el Ejemplo 1.

25

Producto Intermedio 2: N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-O-acetilhexanamida

Se disolvieron 3,1 g (10 milimoles) de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Producto Intermedio 1) en 100 ml de piridina y se mezcló la disolución a 0°C con una disolución de 1,2 equivalentes de cloruro de

30

2,3,4,5,6-penta-O-acetilgluconilo en 60 ml de diclorometano. La mezcla fue agitada a temperatura ambiental. Una vez que el control de la reacción indicó una conversión completa, la mezcla fue concentrada y el residuo fue recogido en diclorometano. Se efectuó un lavado, una vez con H₂O, una vez con disolución saturada de NaHCO₃, dos veces con HCl 1 N y una vez más con H₂O, lo que fue seguido de secado sobre MgSO₄ y concentración. El producto crudo obtenido de esta manera (6,91 g) pudo ser usado en la reacción siguiente sin una purificación ulterior.

2: N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

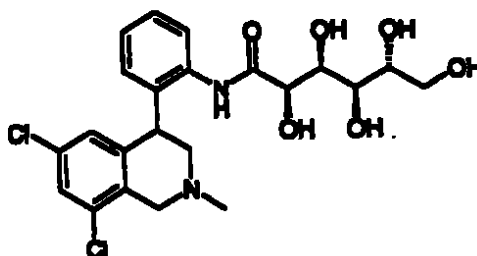
Se mezclaron 6,91 g del producto crudo del Producto Intermedio 2 en 200 ml de metanol, a temperatura ambiental, con 2,79 g (51,7 milimoles) de metóxido sódico. Después de 1 a 2 horas a temperatura ambiental, se ajustó el pH a aproximadamente 7 usando HCl 1 N y se eliminó el disolvente in vacuo. El residuo fue recogido en disolución saturada de NaHCO₃ y fue sometido dos veces a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y fueron concentradas. Una cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol proporcionó 2,05 g del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

20

2a: Hidrocloruro de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

Se recogieron 300 mg (0,6 milimoles) de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (Compuesto Ejemplar 2) en 100 ml de H₂O y se mezclaron a temperatura ambiental con 6,18 ml de HCl 0,1 M. La mezcla fue agitada durante 15 minutos, filtrada y liofilizada para obtener 294 mg del hidrocloruro deseado.

Ejemplo 3: N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida



Producto Intermedio 1: N-[2-(2-bromoacetil)fenil]acetamida

Se disolvieron 31 g (0,175 moles) de N-(2-acetilfenil)acetamida [preparada al aclar 2-aminoacetofenona con cloruro de acetilo de acuerdo con Alois Fuerstner y N. Denis Jumbam, Tetrahedron, 48, 29, 5.991-6.010 (1.992)] en 200 ml de ácido acético glacial. Se añadieron 127 ml de HBr al 33 % en ácido acético glacial y luego se añadieron lentamente 8,75 ml (0,175 moles) de bromo a temperatura ambiental. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla fue agitada en 1,5 l de hielo-agua, y el producto precipitado fue separado por filtración con aspiración, lavado a fondo con hielo-agua y secado in vacuo. De acuerdo con la HPLC y la NMR, el producto crudo contenía algo de reaccionante y producto dibromado, pero era lo bastante puro para la reacción siguiente (aproximadamente 85 %). Producción: 43 g.

Producto Intermedio 2: N-(2-{2-[(2,4-diclorobencil)metilamino]acetil}fenil)acetamida

Se disolvieron 12,4 g (65,24 milimoles) de 2,4-diclorobencilmetilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 1) en 200 ml de dioxano. A esta disolución se añadieron 19,96 g del producto crudo de la bromación anterior, asimismo disueltos en 200 ml de dioxano, y 45 ml de trietilamina. La mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue luego filtrada. El producto de filtración fue sometido a evaporación, y el residuo fue recogido en acetato de etilo, lavado con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico, secado sobre sulfato sódico y concentrado en un evaporador rotatorio. De acuerdo con la NMR, el producto crudo (20,4 g) era lo bastante puro para la reacción siguiente.

Producto Intermedio 3: N-(2-{2-[(2,4-diclorobencil)metilamino]-1-hidroxetil}fenil)acetamida

Se disolvieron 20 g del producto crudo de la etapa precedente (aproximadamente 50 milimoles) en 200 ml de metanol y se enfrió la disolución a $< 5^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo. Se añadieron 4,3 g (109 milimoles) de borohidruro sódico en porciones, con buena agitación, de tal modo que la temperatura interna no excediera de 10°C . Posteriormente se continuó la agitación en el baño de hielo durante otros 30 min y a temperatura ambiental durante 1 hora. Tras ser dejada reposar durante la noche, la mezcla fue sometida a evaporación, y el residuo fue recogido en acetato de etilo, lavado 3x con agua y 1x con disolución de cloruro sódico, secado sobre sulfato sódico y concentrado en un evaporador rotatorio. El producto crudo (19,4 g) fue luego usado sin purificación.

Producto Intermedio 4: 1-(2-aminofenil)-2-[(2,4-diclorobencil)metilamino]etanol

Se disolvieron 10 g del producto crudo de la etapa precedente en 300 ml de metanol, se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó la mezcla a 50°C durante 10 horas. La mezcla fue dejada enfriar y fue vertida en agua, y el pH fue ajustado a 10-12 usando NaOH al 20 %. El producto fue sometido a extracción con acetato de etilo, y los extractos combinados fueron lavados con disolución de cloruro sódico, secados sobre sulfato sódico y sometidos a evaporación. El producto crudo (9,9 g) contenía algo de cloruro sódico que, no obstante, no alteró la reacción posterior.

10

Producto Intermedio 5: 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina

Se disolvieron 9,9 g del producto crudo de la etapa precedente en 350 ml de cloroformo. Con enfriamiento en un baño de hielo, se añadieron gota a gota 123 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se llevó a cabo una agitación en el baño de hielo durante 2 horas, y luego se calentó gradualmente la mezcla a la temperatura ambiental y finalmente se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla enfriada fue vertida sobre hielo y fue alcalinizada (pH > 10) usando una disolución de hidróxido sódico. La fase orgánica fue separada, la fase acuosa fue sometida dos veces a extracción con cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y NaCl, secadas sobre sulfato sódico y sometidas a evaporación.

20

Producto Intermedio 6: N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,-5R)-2,3,4,5,6-penta-O-acetilhexanamida

Se disolvieron 614 mg (2,0 milimoles) de 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Producto Intermedio 5) en 20 ml de piridina y se mezcló la disolución a 0°C con una disolución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2,3,4,5,6-penta-O-acetilglucosilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla fue agitada a temperatura ambiental. Una vez que el control de la reacción indicó una conversión completa, la mezcla fue concentrada y el residuo fue recogido en diclorometano. Se efectuó un lavado, una vez con H₂O, una vez con disolución saturada de NaHCO₃, dos veces con HCl 1 N y una vez más con H₂O, lo que fue seguido de secado sobre MgSO₄ y concentración. El producto crudo obtenido de esta manera (1,27 g) pudo ser usado en la reacción siguiente sin una purificación ulterior.

30

35

3: N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

Se mezclaron 1,27 g del producto crudo del Producto Intermedio 6 en 30 ml de metanol, a temperatura ambiental, con 513 mg (9,5 millimoles) de metóxido sódico. Después de 1 a 2 horas a temperatura ambiental, se ajustó el pH a aproximadamente 7 usando HCl 1 N y se eliminó el disolvente in vacuo. El residuo fue recogido en disolución saturada de NaHCO₃ y fue sometido dos veces a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas una vez más con H₂O, secadas sobre MgSO₄ y concentradas. Una cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol proporcionó 313 mg del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

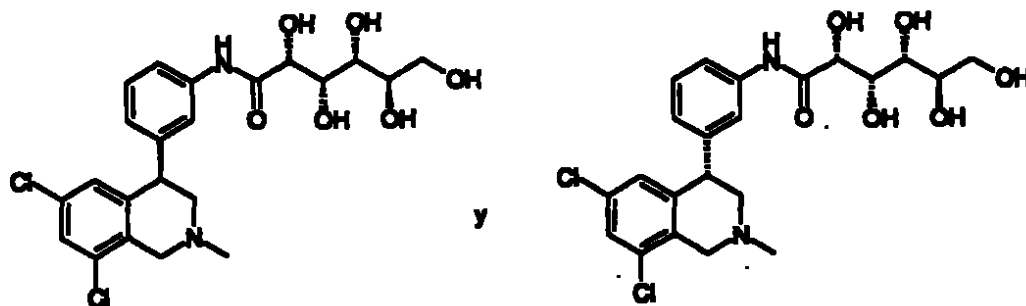
3a: Hidrocloruro de N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

Se recogieron 145,5 mg (0,3 millimoles) de N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi gluconamida (Compuesto Ejemplar 3) en 75 ml de H₂O y se mezclaron a temperatura ambiental con 3,0 ml de HCl 0,1 M. La mezcla fue agitada durante 15 minutos, filtrada y liofilizada para obtener 149 mg del hidrocloruro deseado.

Ejemplo 4

4a: N-[(R)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida y

4b: N-[(S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexanamida



Se separaron los dos diastereoisómeros de 2,0 g del Compuesto Ejemplar 2 en una fase quiral.

Condiciones de separación preparativa para separación por línea de base:

Columna quiral: Chiralpak AD9 250 x 50 mm + : Chiralpak AD2 250 x 50 mm

Disolvente: heptano:etanol:metanol, 2:1:1

Caudal: 150 ml/min

5

Datos analíticos sobre una fase quiral:

Columna quiral: Chiralpak ADH/40 250 x 4,6

Disolvente: heptano:etanol:metanol, 2:1:1

Caudal: 1 ml/min

10 Temperatura: 30°C

Tiempo de retención del Diastereoisómero A: 4,5 minutos

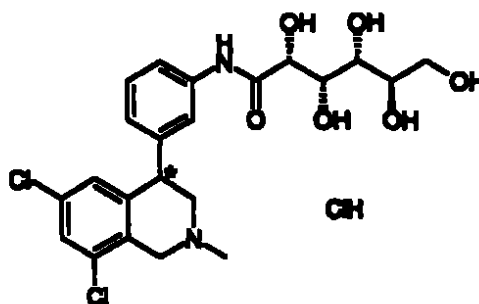
Producción de Diastereoisómero A: 988 mg

Tiempo de retención del Diastereoisómero B: 7,5 minutos

Producción de Diastereoisómero B: 942 mg.

15

Ejemplo 5: Hidrocloruro de N-[(R o S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida

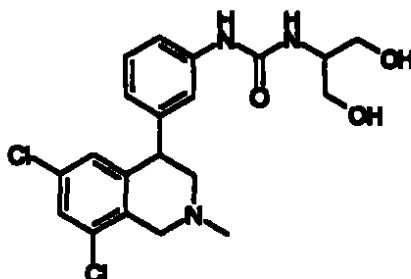


20

Se recogieron 300 mg (0,6 milimoles) de N-[(R o S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida (Compuesto Ejemplar 4a o 4b; diastereoisómero B) en 20 ml de H₂O y se mezclaron a temperatura ambiental con 6,18 ml de HCl 0,1 M. La mezcla fue agitada durante 15 minutos, filtrada y liofilizada para obtener 297 mg del hidrocloruro deseado.

25

Ejemplo 6: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroximetil)urea



Producto Intermedio 1: hidrocloreuro de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo

5 Se disolvieron 350 mg (1,1 milimoles) de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Compuesto Ejemplar 2, Producto Intermedio 1) en 17,5 ml de diclorometano y se mezcló la disolución, con agitación, con 230 mg (1,1 milimoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Después de 4,5 horas, se añadieron 0,1 equivalentes más (23 mg) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y se agitó la disolución du-
10 rante la noche. Para procesamiento, el precipitado resultante fue separado por filtración y fue lavado con diclorometano. El producto crudo obtenido de este modo pudo ser luego hecho reaccionar sin una purificación ulterior.

6: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidro-
15 ximetiletil)urea

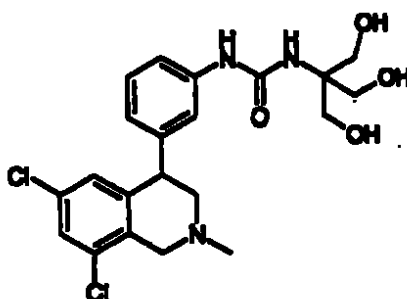
 Se disolvieron 1,02 g (2,0 milimoles) de hidrocloreuro de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1) en 30 ml de DMF abs. y se mezcló la disolución, a 0°C, con una disolución de 200,5 mg (2,2 milimoles) de 2-amino-1,3-propanodiol en 25 ml de DMF abs. La
20 mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 3 horas. Tras dejar reposar durante la noche, el disolvente fue eliminado in vacuo y el residuo fue sometido a reparto entre acetato de etilo y disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue retirada y la fase acuosa fue sometida dos veces más a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con disolución saturada de
25 NaCl, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas. Una cromatografía del producto crudo obtenido de esta manera, en gel de sílice (mezcla de diclorometano/metanol), proporcionó 500 mg de la urea deseada.

6a: hidrocloreuro de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-
30 (2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)urea

Se disolvieron 200 mg de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroxi metiletil)urea (Compuesto Ejemplar 6) en 40 ml de HCl 0,1 M. La disolución fue filtrada y liofilizada para obtener 194 mg del hidrocóloro deseado.

5

Ejemplo 7: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi metiletil)urea



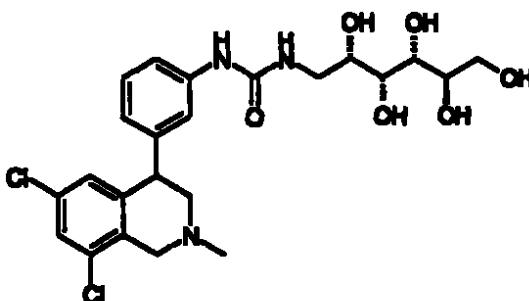
Se hicieron reaccionar 1,02 g (2,0 milimoles) de hidrocóloro de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbarnato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) con 2-amino-2-hidroxi metilpropano-1,3-diol de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6. Un procesamiento similar proporcionó 395 mg del compuesto del título.

15 **7a:** hidrocóloro de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi metiletil)urea

Mediante un procedimiento similar al método descrito en el Ejemplo 6a, a partir de 200 mg de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi metiletil)urea (Compuesto Ejemplar 7), se obtuvieron 195 mg del hidrocóloro deseado.

20

Ejemplo 8: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi hexil)urea



Se hicieron reaccionar 1,02 g (2,0 milimoles) de hidrocloreto de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbarnato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) con D-glucarnina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6. Un procesamiento similar proporcionó 273 mg del compuesto del título.

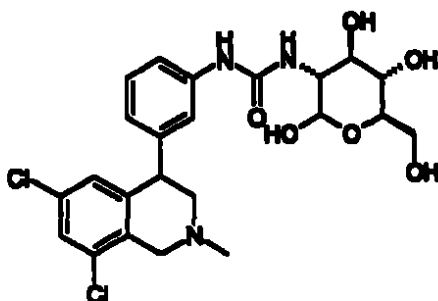
5

8a: hidrocloreto de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea

Mediante un procedimiento similar al método descrito en el Ejemplo 8a, partiendo de 200 mg de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea (Compuesto Ejemplar 8), se obtuvieron 181 mg del hidrocloreto deseado.

10

Ejemplo 9: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihidroxi-6-hidroxiimetiltetrahidropirran-3-il)urea

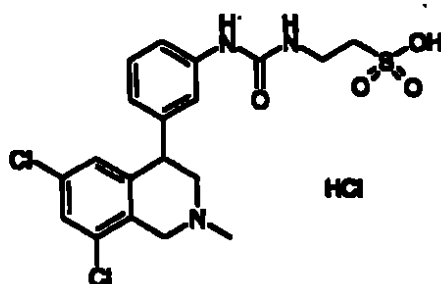


15

Se cargaron inicialmente 254 mg (0,5 milimoles) de hidrocloreto de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbarnato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) en 7 ml de DMF abs. y se mezclaron a 0°C con una suspensión de 119 mg (0,55 milimoles) de hidrocloreto de D-glucosarnina en 5 ml de DMF abs. Mediante un procedimiento similar al método descrito en el Ejemplo 6 se obtuvieron, después de una cromatografía en gel de sílice, 87 mg del compuesto del título.

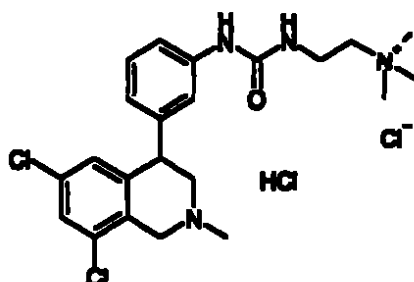
20

25 Ejemplo 10: hidrocloreto de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil)}urea



Se mezclaron 1,02 g (2,0 milimoles) de hidrocioruro de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) en 30 ml de DMF abs., a 0°C, con 275 mg (2,2 milimoles) de ácido 2-aminoetanosulfónico y también con 0,83 ml (6,0 milimoles) de trietilamina y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 horas. Después de dejar reposar durante la noche, se separó por filtración el precipitado que se había formado y se concentró el líquido in vacuo. El residuo fue recogido en una disolución saturada de NaHCO₃, y la mezcla fue filtrada y fue neutralizada con HCl 1 N, con lo que precipitó un sólido. Una separación por filtración y un secado proporcionaron 356 mg del compuesto del título en forma de producto crudo. Las aguas madres fueron liofilizadas y el residuo fue triturado con diclorometano. El residuo insoluble (634 mg) fue combinado con el precipitado (356 mg) que ya se había obtenido y la mezcla fue sometida a cromatografía en gel de sílice. Después de una purificación más por HPLC preparativa, las fracciones de producto fueron combinadas y liofilizadas. El producto obtenido de este modo fue disuelto en HCl 1 N, y la disolución fue liofilizada una vez más para obtener el hidrocioruro deseado. Una disolución repetida en H₂O y otra liofilización proporcionaron 271 mg del compuesto del título.

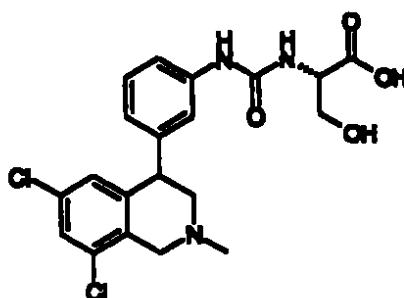
Ejemplo 11: hidrocioruro del cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-trimetilamonio))urea



Se disolvieron 1,02 g (2,0 milimoles) de hidrocioruro de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) en 30 ml de DMF abs., a 0°C, con 275 mg (2,2 milimoles) de ácido 2-aminoetanosulfónico y también con 0,83 ml (6,0 milimoles) de trietilamina y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 horas. Después de dejar reposar durante la noche, se separó por filtración el precipitado que se había formado y se concentró el líquido in vacuo. El residuo fue recogido en una disolución saturada de NaHCO₃, y la mezcla fue filtrada y fue neutralizada con HCl 1 N, con lo que precipitó un sólido. Una separación por filtración y un secado proporcionaron 356 mg del compuesto del título en forma de producto crudo. Las aguas madres fueron liofilizadas y el residuo fue triturado con diclorometano. El residuo insoluble (634 mg) fue combinado con el precipitado (356 mg) que ya se había obtenido y la mezcla fue sometida a cromatografía en gel de sílice. Después de una purificación más por HPLC preparativa, las fracciones de producto fueron combinadas y liofilizadas. El producto obtenido de este modo fue disuelto en HCl 1 N, y la disolución fue liofilizada una vez más para obtener el hidrocioruro deseado. Una disolución repetida en H₂O y otra liofilización proporcionaron 271 mg del compuesto del título.

termedio 1, Ejemplo 6) en 30 ml de DMF abs. y se mezcló la disolución, a 0°C, con una disolución de 333 mg (1,9 milimoles) de hidrocloreto del cloruro de 2-aminoetil-trimetilamonio en 5 ml de DMF. Después de la adición de 0,277 ml (2,0 milimoles) de trietilamina, la mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 4 horas. Una vez
 5 dejada reposar durante la noche, la mezcla fue filtrada y fue concentrada in vacuo. El residuo fue recogido en H₂O y fue liofilizado para obtener 1,77 g de producto crudo. Una purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado que pudo ser convertido en el compuesto del título por disolución en HCl 1 N y liofilización. Después de una disolución repetida en H₂O y otra liofilización, se obtuvieron 544 mg del hidro-
 10 cloruro deseado.

Ejemplo 12: {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea



15

Producto Intermedio 1: {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-etoxycarbonil-3-hidroxi-2S-propil))urea

Se disolvieron 254 mg (0,5 milimoles) de hidrocloreto de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto In-
 20 termedio 1, Ejemplo 6) en 7 ml de DMF abs. y se mezcló la disolución, a 0°C, con una disolución de 93 mg (0,55 milimoles) de hidrocloreto del éster etílico de (S)-serina en 5 ml de DMF abs. Después de la adición de 104 µl (0,75 milimoles) de trietilamina, la mezcla fue agitada a temperatura ambiental. Tras dejar reposar durante la noche, se efectuó un procesamiento de la manera descrita en el Ejemplo 6 para obtener 184 mg
 25 del compuesto del título.

12: {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea

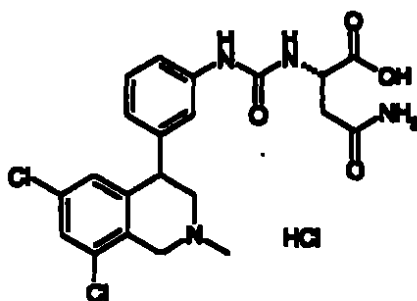
Se disolvieron 170 mg (0,36 milimoles) de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,-

3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-etoxicarbonil-3-hidroxi-2S-propil))urea (Producto Intermedio 1) en 2 ml de metanol y se mezcló la disolución con 2 ml de KOH 2 M. Después de 3 horas a temperatura ambiental, la mezcla fue concentrada y el residuo fue recogido en H₂O. Una vez que se hubo alcanzado un pH de aproximadamente 7 por adición de HCl diluido, el precipitado que se había formado fue separado del líquido por filtración. Un secado proporcionó 89 mg del compuesto del título.

12a: hidrocloreto de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea

10 Se disolvieron 51 mg de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea (Compuesto Ejemplar 12) en 20 ml de HCl 0,1 M y se liofilizó la disolución para obtener 52 mg del hidrocloreto deseado.

15 Ejemplo 13: hidrocloreto de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-aminocarboxi-2S-butil))urea



20 Producto Intermedio 1: {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-terc-butoxicarbonil-4-aminocarboxi-2S-butil))urea

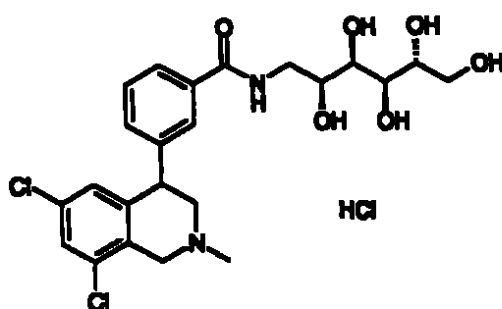
25 Se hicieron reaccionar 254 mg (0,5 milimoles) de hidrocloreto de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) con 124 mg (0,55 milimoles) de hidrocloreto del éster terc-butílico de (S)-asparagina de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 12, para obtener 220 mg del compuesto del título.

13: hidrocloreto de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-aminocarboxi-2S-butil))urea

Se disolvieron 210 mg (0,4 milimoles) del Producto Intermedio 1 en 3 ml

de ácido trifluoroacético y se dejó reposar la disolución a temperatura ambiental durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla fue concentrada y el residuo fue triturado con éter dietílico y fue separado por filtración con aspiración para obtener 230 mg del correspondiente trifluoroacetato. Éste fue convertido en el hidrocloruro deseado por disolución en HCl 0,1 N y subsiguiente liofilización.

Ejemplo 14: hidrocloruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)benzamida



10

Producto Intermedio 1: ácido 3-acetilbenzoico

El compuesto del título fue preparado de una manera conocida por los expertos en la técnica a partir de 3-acetilbenzonitrilo, hidrolizando el grupo nitrilo.

15 **Producto Intermedio 2:** 3-acetilbenzoato de etilo

El compuesto del título fue preparado de una manera conocida por los expertos en la técnica, mediante una esterificación del ácido 3-acetilbenzoico (Producto Intermedio 1) catalizada por ácido.

20 **Producto Intermedio 3:** 3-(2-bromoacetil)benzoato de etilo

El compuesto del título fue sintetizado a partir de 3-acetilbenzoato de etilo (Producto Intermedio 2) de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 1, Producto Intermedio 2.

25 **Producto Intermedio 4:** 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoato de etilo

De una manera similar a la vía sintética descrita bajo Ejemplo 1, se continuó el procedimiento a partir de 3-(2-bromoacetil)benzoato de etilo (Producto Intermedio 3) y 2,4-diclorobencilmetilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 1) para obte-

ner 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoato de etilo después de una reacción de alquilación, una reducción y una reacción de cierre de anillo.

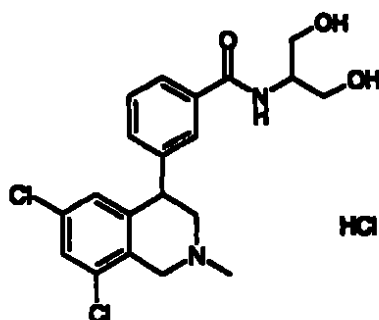
5 **Producto Intermedio 5: ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-benzoico**

Se disolvieron 3,3 g de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoato de etilo (Producto Intermedio 4) en 60 ml de metanol y se mezcló la disolución con 60 ml de KOH 2 N. Después de dos horas a 50°C, la mezcla fue concentrada in vacuo y el residuo fue sometido a reparto entre agua y éter dietílico. Se
10 ajustó el pH de la fase acuosa a aproximadamente 6 usando HCl 2 N y, mediante filtración con aspiración, se separó el precipitado que se formó. Un secado proporcionó 1,7 g del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

14: hidrocioruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,-
15 4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)benzamida

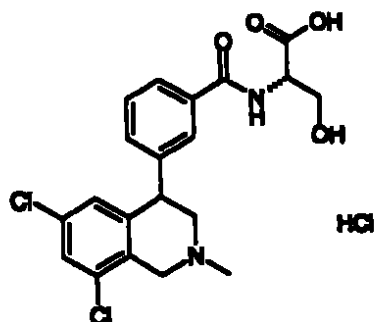
Se cargaron inicialmente 300 mg (0,9 milimoles) de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoico (Producto Intermedio 5) en 10 ml de DMF y se mezclaron a 0°C con 0,137 ml (1,0 milimoles) de trietilamina y también con 354 mg (1,1 milimoles) de TOTU. La mezcla fue agitada a 0°C durante 15 minutos y a
20 temperatura ambiental durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota esta disolución a una segunda disolución que consistía en 196 mg (1,08 milimoles) de D-glucamina y 0,137 ml (1,0 milimoles) de trietilamina en 10 ml de DMF y 3 ml de H₂O y se agitó la mezcla a temperatura ambiental. Después de 2 horas, la mezcla fue concentrada in vacuo y el residuo fue purificado en gel de sílice. Después de una purifica-
25 ción más por HPLC preparativa, se obtuvo la benzamida deseada en forma de trifluoroacetato. La disolución en HCl 0,1 N y la subsiguiente liofilización proporcionaron el hidrocioruro deseado en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 15: hidrocioruro de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-
30 (2-hidroxi-1-hidroximetiletil)benzamida



El compuesto del título fue preparado de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 14, a partir de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoico (Ejemplo 14, Producto Intermedio 5) y 2-amino-1,3-propanodiol.

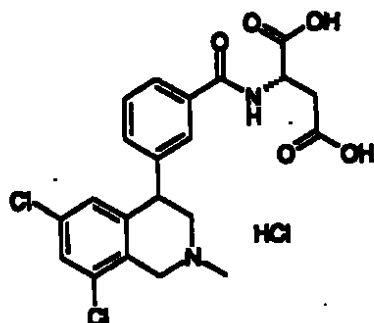
Ejemplo 16: hidrocioruro del ácido (S)-2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxipropiónico



10

El compuesto del título fue preparado de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 14, a partir de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoico (Ejemplo 14, Producto Intermedio 5) y L-(+)-serina.

15 **Ejemplo 17:** hidrocioruro del ácido (S)-2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]succínico



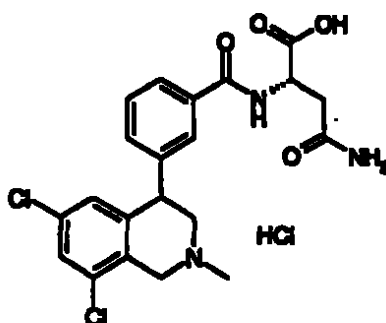
Producto Intermedio 1: (S)-2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-benzoinlamino]succinato de di-terc-butilo

Se hicieron reaccionar 300 mg (0,9 milimoles) de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoico (Ejemplo 14, Producto Intermedio 5), de un modo similar al método descrito en el Ejemplo 14, con 304 mg (1,0 milimoles) de aspartato de di-terc-butilo en una reacción de copulación mediada por TOTU, para obtener 170 mg del compuesto del título en forma de trifluoroacetato después de una purificación por HPLC preparativa.

17: hidrocioruro del ácido 2S-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-benzoinlamino]succínico

Se disolvieron 170 mg de 2S-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoinlamino]succinato de di-terc-butilo (Producto Intermedio 1) en 15 ml de diclorometano y se mezcló la disolución con 5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 hora a temperatura ambiental, la mezcla fue concentrada in vacuo y el residuo fue recogido en 30 ml de HCl 0,1 N y fue liofilizado. Después de una disolución repetida en H₂O y otra liofilización, se obtuvieron 130 mg del compuesto del título.

Ejemplo 18: hidrocioruro del ácido (S)-2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoinlamino]-4-succinámico



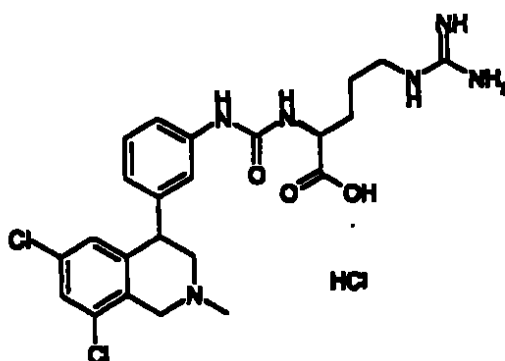
Producto Intermedio 1: (S)-2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-benzoinlamino]-4-succinamato de terc-butilo

Se hicieron reaccionar 300 mg (0,9 milimoles) de ácido 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoico (Ejemplo 14, Producto Intermedio 5), de un modo similar al método descrito en el Ejemplo 14, con 242 mg (1,08 milimoles) de aspartato de terc-butilo en una reacción de copulación mediada por TOTU, para obtener 550 mg del compuesto del título después de una purificación en gel de sílice.

18: hidrocloreto del ácido (S)-2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoi]amino]-4-succinámico

Se disolvieron 550 mg de 2S-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoi]amino]-4-succinamato de *terc*-butilo (Producto Intermedio 1) en 20 ml de diclorometano y se mezcló la disolución a temperatura ambiental con 5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 3 horas, se concentró la mezcla *in vacuo* y se efectuó una vez una codestilación con tolueno. El residuo fue disuelto en HCl 0,1 N con calentamiento, y la disolución fue filtrada y fue concentrada *in vacuo*. Se disolvió el residuo en H₂O y se liofilizó la disolución para obtener 322 mg del compuesto del título.

Ejemplo 19: hidrocloreto de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-fenil]-N'-[1-carboxi-5-guanidino-2S-pentil]urea



15

Producto Intermedio 1: 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-[1-*terc*-butoxycarbonil-5-N'-(2,2,5,7,8-pentametilcromil-6-sulfonil)guanidino-2S-pentil]urea

Se disolvieron 373 mg (0,73 milimoles) de hidrocloreto de [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 1, Ejemplo 6) en 10 ml de DMF abs. y se hizo reaccionar la disolución, a 0°C, con 400 mg (0,8 milimoles) de S-2-amino-5-[N'-(2,2,5,7,8-pentametilcromil-6-sulfonil)guanidinopentanoato de *terc*-butilo de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 6, para obtener 657 mg del compuesto del título después de una cromatografía en gel de sílice.

19: hidrocloreto de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guanidino-2S-pentil]urea

Caudal: 1 ml/min

Temperatura: 30°C

Tiempo de retención del Enantiómero A: 4,498 minutos

Producción de Enantiómero A: 4,0 g

5 Tiempo de retención del Enantiómero B: 5,480 minutos

Producción de Enantiómero B: 4,5 g.

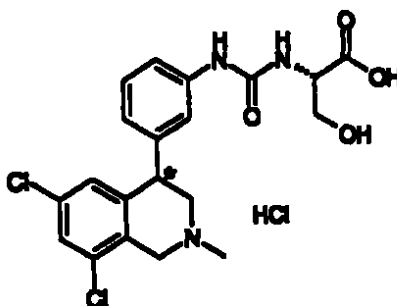
Producto Intermedio 2: hidrocloreto de (R o S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo

10 Se hicieron reaccionar 1,54 g (5,0 milimoles) del Enantiómero B del Producto Intermedio 1 con 1,1 equivalentes de clorofomato de 4-nitrofenilo de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 6, Producto Intermedio 1, para obtener 1,87 g del compuesto del título.

15 20: hidrocloreto de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-(R o S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-aminocarboxi-2S-butil)}urea

A partir de hidrocloreto de (R o S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 2) e hidrocloreto de (S)-aspartato de terc-butilo, se preparó el compuesto del título en forma diastereoisoméricamente pura de un modo similar a la vía sintética especificada en el Ejemplo 13.

Ejemplo 21: hidrocloreto de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-(R o S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil)}urea



25

Producto Intermedio 1: {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-(R o S)-il)fenil]-N'-(1-terc-butoxycarbonil-3-butoxi-2S-propil)}urea

Se hicieron reaccionar 509 mg (1,0 milimoles) de hidrocloreto de (R o

S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbarnato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 2, Ejemplo 20) con 280 mg (1,1 milimoles) de hidrocioruro de (S)-2-amino-3-terc-butoxiopropionato de terc-butilo de un modo similar al descrito en el Ejemplo 12, Producto Intermedio 1, para obtener 460 mg del compuesto del título.

5

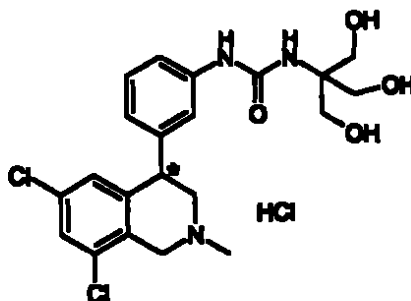
21: hidrocioruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R o S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea

Se agitaron 270 mg (0,49 milimoles) de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R o S)-il)fenil]-N'-(1-terc-butoxicarbonil-3-butoxi-2S-propil))urea (Producto Intermedio 1) en 12 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiental durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla fue concentrada. El residuo fue triturado con éter dietílico y fue separado por filtración con aspiración para obtener 247 mg del trifluoroacetato. Se disolvió éste en 30 ml de H₂O/30 ml de HCl 1 N y se liofilizó la disolución. Una disolución repetida en H₂O y la subsiguiente liofilización proporcionaron 182 mg del compuesto del título.

10

15

Ejemplo 22: hidrocioruro de 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R o S)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metil)urea

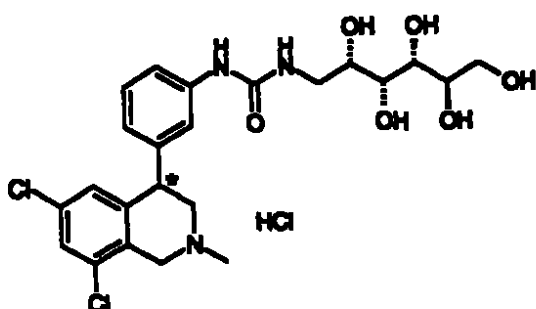


20

A partir de 509 mg (1,0 milimoles) de hidrocioruro de (R o S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbarnato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 2, Ejemplo 20) y 2-amino-2-hidroxi)metilpropano-1,3-diol, mediante un procedimiento similar al método descrito en el Ejemplo 7/7a se obtuvieron 101 mg del deseado hidrocioruro enantioméricamente puro.

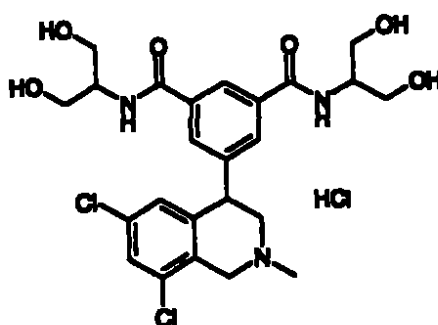
25

Ejemplo 23: hidrocioruro de 1-[3-((R o S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi)hexil)urea



A partir de 509 mg (1,0 milimoles) de hidrocloreto de (R o S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (Producto Intermedio 2, Ejemplo 20) y D-glucamina, mediante un procedimiento similar al método descrito en el Ejemplo 8/8a se obtuvieron 169 mg del deseado hidrocloreto diastereoisoméricamente puro.

Ejemplo 24: hidrocloreto de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidrox-1-hidroximetiletil)isofalamida



Producto Intermedio 1: 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanona

Se disolvieron 5,16 g (20 milimoles) de ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico en 100 ml de THF abs. y se mezcló la disolución, a 0°C, con 31,25 ml de una disolución 1,6 M de metil-litio en éter dietílico. Una vez que se hubo agitado la mezcla a temperatura ambiental durante 5 horas, el metil-litio en exceso fue hidrolizado por adición de H₂O y el disolvente fue eliminado in vacuo. El residuo fue recogido en diclorometano y fue lavado con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue separada, secada sobre MgSO₄ y concentrada. Una cromatografía en gel de sílice proporcionó 3,97 g del compuesto del título.

Producto Intermedio 2: 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-bromoetanona

Se disolvieron 2,97 g (11,6 milimoles) de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-

etanona (Producto Intermedio 1) en 15 ml de ácido acético glacial, se mezcló la disolución, a 0°C, con 1,82 g (11,4 milimoles) de Br₂ y se agitó la mezcla a 50°C durante 2,5 horas. Tras ser dejada reposar durante la noche, la mezcla de reacción fue añadida a hielo y fue sometida dos veces a extracción con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas fueron lavadas dos veces más con H₂O, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas para obtener 4 g del compuesto del título.

Producto Intermedio 3: 4-(3,5-bis(trifluorometilfenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

Se continuó el procedimiento de una manera similar a la vía sintética descrita bajo Ejemplo 1, a partir de 1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)-2-bromoetanona (Producto Intermedio 2) y 2,4-diclorobencilmetilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 1), para obtener la 4-(3,5-bis(trifluorometilfenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína después de una reacción de alquilación, una reducción y una reacción de cierre de anillo.

Producto Intermedio 4: ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-isofáltico

Se introdujeron 800 mg (1,9 milimoles) de 4-(3,5-bis(trifluorometilfenil)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (Producto Intermedio 3) en una mezcla de 6 ml de ácido clorosulfónico y 5 ml de H₂SO₄ concentrado y posteriormente se calentó la mezcla a 100°C durante 6 horas. Para procesamiento, la mezcla fue añadida a hielo y el precipitado fue separado por filtración con aspiración y fue secado para obtener 772 mg del deseado ácido isofáltico en forma de hidrogenosulfato.

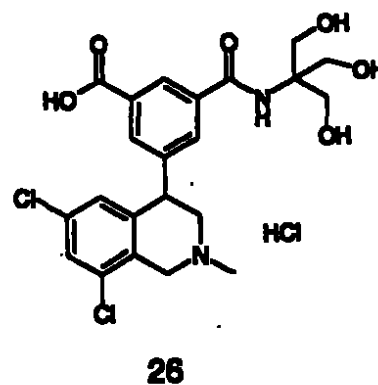
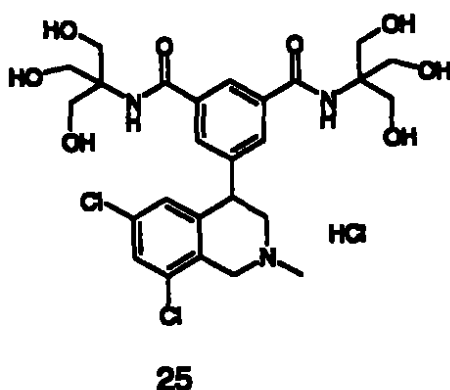
24: hidrocloruro de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)isofaltamida

Se disolvieron 95 mg de Producto Intermedio 4 en 4 ml de DMF y se añadió, a 0°C, una disolución de 75,9 mg (0,75 milimoles) de trietilamina y 164 mg (0,5 milimoles) de TOTU en 3 ml de DMF. La mezcla fue agitada a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiental durante 30 minutos. La disolución resultante fue añadida a una disolución de 46 mg (0,5 milimoles) de 2-amino-1,3-propanodiol en 5 ml de DMF. Tras la adición de 50,6 mg más (0,5 milimoles) de trietilamina, la mezcla fue agitada a temperatura ambiental. Para procesamiento, el disolvente fue eliminado in vacuo y el residuo fue purificado en gel de sílice. Después de una purificación más por HPLC

preparativa, las fracciones de producto fueron concentradas, disueltas en HCl 1 N y liofilizadas para aislar 48 mg del compuesto del título.

Ejemplo 25: hidrocioruro de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metiletil)isofalamida, y

Ejemplo 26: hidrocioruro de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metiletil)isofalamida



10

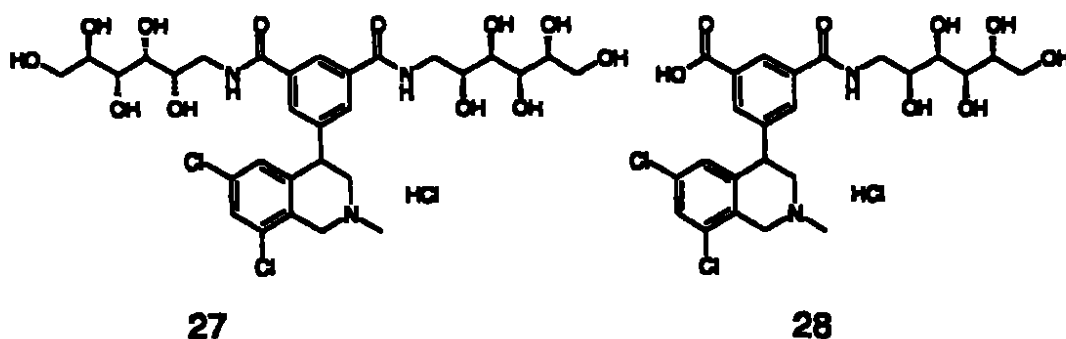
Se hicieron reaccionar 95 mg de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)isofáltico (Producto Intermedio 4, Ejemplo 24) con 2-amino-2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metilpropano-1,3-diol en una reacción mediada por TOTU de un modo similar al método descrito en el Ejemplo 24. En la subsiguiente purificación en gel de sílice pudieron aislarse 2 fracciones, cada una de las cuales fue sometida a una purificación ulterior por HPLC preparativa. La concentración de las fracciones de producto, la disolución en HCl diluido y la subsiguiente liofilización proporcionaron 17 mg del compuesto del título para el Ejemplo 25 y también 33 mg del compuesto del título para el Ejemplo 26.

20

Ejemplo 27: hidrocioruro de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)isofalamida, y

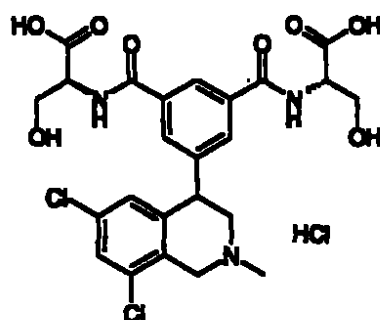
Ejemplo 28: hidrocioruro de 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)isofalamida

25



A partir de 95 mg de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)isofáltico (Producto Intermedio 4, Ejemplo 24), mediante un procedimiento similar al método descrito en los Ejemplos 25/26 se obtuvieron 11 mg del Compuesto Ejemplar 27 y también 29 mg del Compuesto Ejemplar 28.

Ejemplo 29: hidrocioruro del ácido (S)-2-[3-((S)-1-carboxi-2-hidroxietilcarbamol)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzollamino]-3-hidroxiprópionico



10

Producto Intermedio 1: (S)-3-terc-butoxi-2-[3-((S)-2-terc-butoxi-1-terc-butoxicarbonil-etilcarbamol)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzollamino]-proplionato de terc-butilo

Se hicieron reaccionar 95 mg de ácido 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)isofáltico (Producto Intermedio 4, Ejemplo 24) con 127 mg de hidrocioruro de (S)-2-amino-3-terc-butoxidproplionato de terc-butilo de un modo similar a la copulación con TOTU descrita en el Ejemplo 24, para obtener 200 mg del compuesto del título después de una cromatografía en gel de sílice.

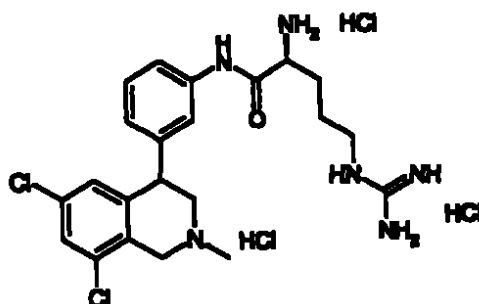
29: hidrocioruro del ácido (S)-2-[3-((S)-1-carboxi-2-hidroxietilcarbamol)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxiprópionico

Se agitaron 200 mg de Producto Intermedio 1 en 5 ml de ácido trifluo-

roacético a temperatura ambiental durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente fue eliminado in vacuo y el residuo fue triturado con éter dietílico y fue separado por filtración con aspiración. El trifluoroacetato obtenido de esta forma fue disuelto en HCl diluido y la disolución fue liofilizada para obtener 109 mg del compuesto del título.

5

Ejemplo 30: hidrocloreto de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-fenil]-(S)-2-amino-5-guanidinopentanamida



10 **Producto Intermedio 1:** N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2S-terc-butoxicarbonilamino-5-(N',N"-di-terc-butoxicarbonil)guanidinopentanamida

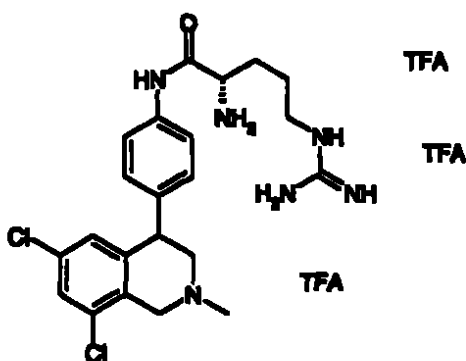
Se cargaron inicialmente 570 mg (1,2 milimoles) de ácido (S)-5-(N',N"-di-terc-butoxicarbonil)guanidino)-2-terc-butoxicarbonilaminopentanóico en 10 ml de DMF y se añadieron 405 mg (4,0 milimoles) de trietilamina. Tras enfriamiento a 0°C, se añadieron 406 mg (3,0 milimoles) de HOBt, 379 mg (3,0 milimoles) de DIC y 61 mg (0,5 milimoles) de DMAP. A continuación, la mezcla fue mezclada a 0°C con una disolución de 307 mg (1,0 milimoles) de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 2, Producto Intermedio 1) en 6 ml de DMF y fue agitada a temperatura ambiental. Para procesamiento, el disolvente fue eliminado in vacuo y el residuo fue recogido en acetato de etilo y fue lavado con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue sometida una vez más a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas una vez con HCl 2 N y una vez con H₂O, secadas sobre MgSO₄ y concentradas en un evaporador rotatorio. Después de la subsiguiente cromatografía en gel de sílica, se obtuvieron 237 mg del compuesto del título.

30: hidrocloreto de N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(S)-2-amino-5-guanidinopentanamida

Se disolvieron 237 mg de Producto Intermedio 1 en 5 ml de diclorome-

tano y se mezcló la disolución, a 0°C, con 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante 24 horas. A continuación, la mezcla fue descargada de disolventes y fue codestilada una vez con tolueno. El producto obtenido de esta manera fue disuelto en 25 ml de HCl 0,1 N, y la disolución fue filtrada y liofilizada. Una disolución repetida en H₂O y la subsiguiente liofilización proporcionaron 162 mg del compuesto del título.

Ejemplo 31: trifluoroacetato de N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(S)-2-amino-5-guanidinopentanamida

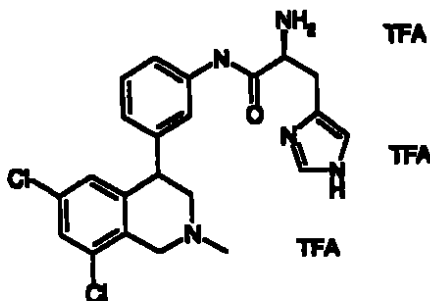


10

A partir de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 6) y ácido (S)-5-(N',N'-di-terc-butoxicarbonil-guanidino)-2-terc-butoxicarbonilaminopentanolco, mediante un procedimiento similar al método descrito en el Ejemplo 30 con el subsiguiente tratamiento con ácido trifluoroacético se obtuvo el compuesto del título en forma de trifluoroacetato.

15

Ejemplo 32: trifluoroacetato de (S)-2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

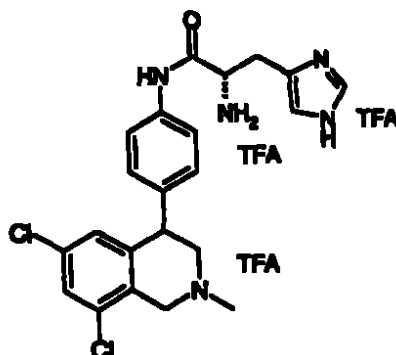


20

El compuesto del título fue preparado de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, a partir de 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 2, Producto Intermedio 1) y 4-((S)-2-terc-butoxi-

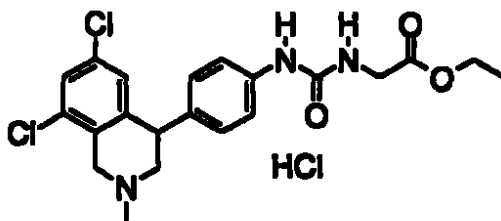
carbonilamino-2-carboxietil)imidazol-1-carboxilato de terc-butilo, con el subsiguiente tratamiento con ácido trifluoroacético.

Ejemplo 33: trifluoroacetato de (S)-2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida



El compuesto del título fue preparado de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 30, a partir de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 6) y 4-((S)-2-terc-butoxycarbonilamino-2-carboxietil)imidazol-1-carboxilato de terc-butilo, con el subsiguiente tratamiento con ácido trifluoroacético.

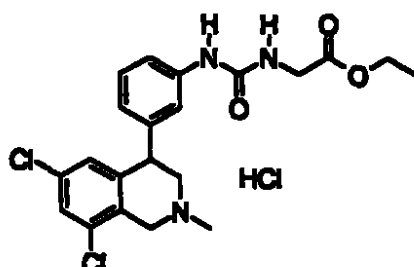
Ejemplo 34: hidrocloruro de {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureldo}acetato de etilo



Se disolvió 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (95 mg, Ejemplo 1, Producto Intermedio 6) en acetonitrilo (2 ml) y se añadió gota a gota, con agitación, isocianatoacetato de etilo (30 mg). Después de cuatro horas, la disolución fue concentrada y el residuo fue purificado por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, el acetonitrilo fue eliminado en un evaporador rotatorio, y el residuo acuoso fue neutralizado con carbonato potásico y fue sometido tres veces a extracción con acetato de etilo. Un secado sobre sulfato magnésico fue seguido de secado. El residuo fue recogido con

ácido clorhídrico acuoso y fue liofilizado. Se obtuvieron 107 mg del compuesto deseado.

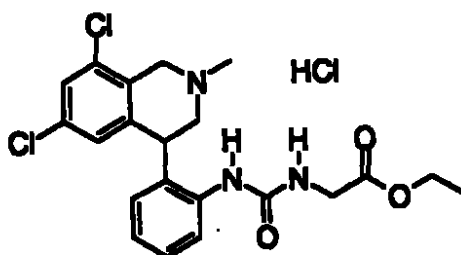
Ejemplo 35: hidrocioruro de {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo



Se hicieron reaccionar 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 2, Producto Intermedio 1) e isocianatoacetato de etilo de una manera similar a la del Ejemplo 34.

10

Ejemplo 36: hidrocioruro de {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo

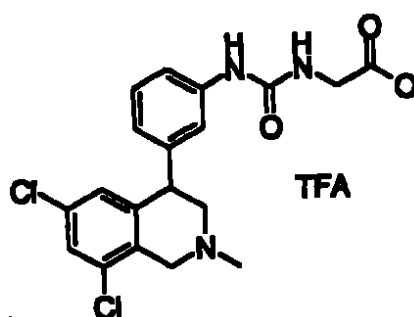


15

Se hicieron reaccionar 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 3, Producto Intermedio 5) e isocianatoacetato de etilo de una manera similar a la del Ejemplo 34.

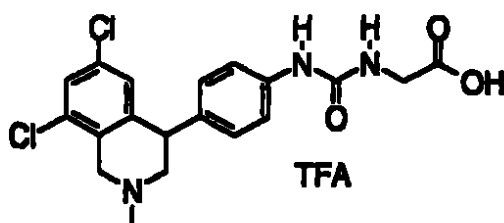
Ejemplo 37: sal del ácido trifluoroacético, del ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético

20



Se mezcló hidrocloreuro de {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo (9 mg, Ejemplo 35) con agua (2 ml) y disolución saturada de carbonato potásico (0,25 ml) y se agitó la mezcla durante 48 h. Se usó ácido clorhídrico acuoso 2 N para ajustar el pH a 2, se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, el acetonitrilo fue eliminado en un evaporador rotatorio y el residuo fue liofilizado. Se obtuvieron 6 mg del compuesto deseado.

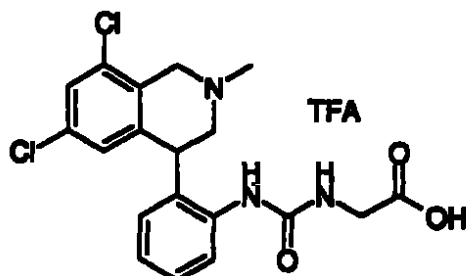
10 **Ejemplo 38:** sal del ácido trifluoroacético, del ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético



Se hidrolizó el hidrocloreuro de {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo de una forma similar a la del Ejemplo 4.

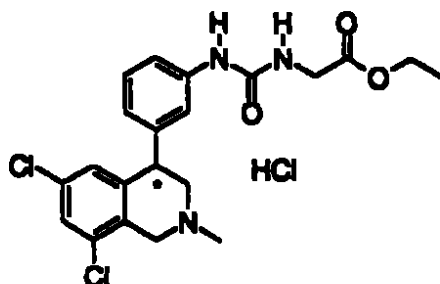
15

Ejemplo 39: sal del ácido trifluoroacético, del ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético



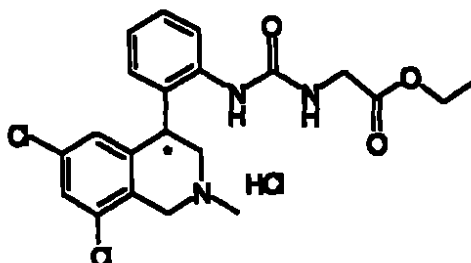
Se hidrolizó el hidrocloreto de {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo (Ejemplo 36) de una manera similar a la del Ejemplo 4.

- 5 **Ejemplo 40:** {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo



- 10 Se hicieron reaccionar 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenilamina (Ejemplo 20, Producto Intermedio 1, Enantiómero B) e isocianatoacetato de etilo de una manera similar a la del Ejemplo 34 salvo porque se usó diclorometano como disolvente en vez de acetonitrilo.

Ejemplo 41: {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo



15

Producto Intermedio 1:

(R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina y

(S)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina

- 20 Se separaron los enantiómeros de la 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 3, Producto Intermedio 5) en una fase quiral.

Condiciones de separación preparativa:

Columna quiral: Chiralpak AD10 35 x 10 cm

Disolvente: acetonitrilo

Caudal: 300 ml/min

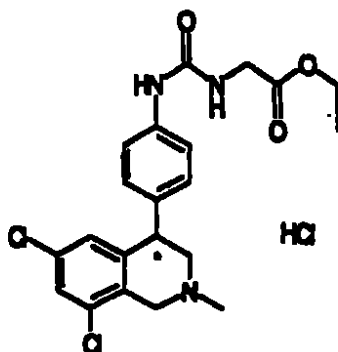
Datos analíticos sobre una fase quiral:

- 5 Columna quiral: Chiralpak ADH 250 x 4,6 mm
 Disolvente: acetonitrilo
 Caudal: 1 ml/min
 Temperatura: 30°C
 Tiempo de retención del Enantiómero A: 5,1 minutos
 10 Tiempo de retención del Enantiómero B: 7,3 minutos

Se hicieron reaccionar 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenilamina (Enantiómero B) e isocianatoacetato de etilo de una manera similar a la del Ejemplo 40.

15

Ejemplo 42: {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]-ureldo}acetato de etilo



Producto Intermedio 1:

- 20 (R)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina y
 (S)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina

Se separaron los enantiómeros de la 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 1, Producto Intermedio 6) en una fase quiral.

- 25 Condiciones de separación preparativa:
 Columna quiral: Chiralpak AD10 35 x 10 cm
 Disolvente: MeOH/DEA al 0,1 %
 Caudal: 300 ml/min

Datos analíticos sobre una fase quiral:

Columna quiral: Chiralpak ADH 250 x 4,6 mm

Disolvente: MeOH/DEA al 0,1 %

Caudal: 1 ml/min

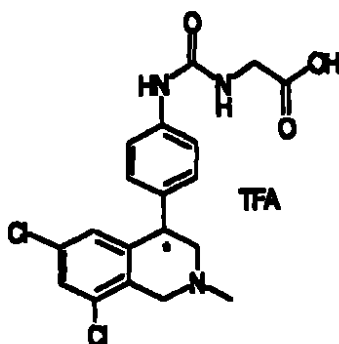
5 Temperatura: 30°C

Tiempo de retención del Enantiómero A: 4,8 minutos

Tiempo de retención del Enantiómero B: 7,6 minutos

10 Se hicieron reaccionar 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenilamina (Enantiómero B) e isocianatoacetato de etilo de una manera similar a la del Ejemplo 40.

Ejemplo 43: sal del ácido trifluoroacético, del ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acético

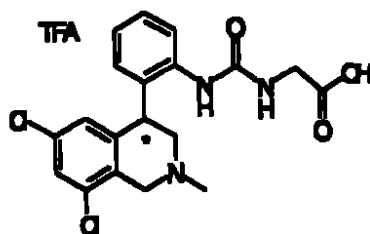


15

Se hidrolizó el hidrocloruro de {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo (Ejemplo 42) de una manera similar a la del Ejemplo 4 salvo porque el etanol sirvió como disolvente y una disolución acuosa de hidróxido sódico como base.

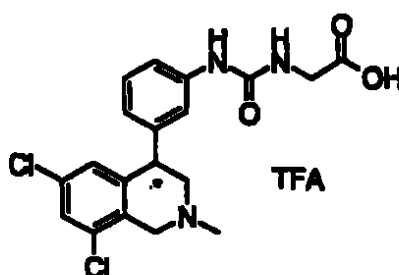
20

Ejemplo 44: sal del ácido trifluoroacético, del ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acético



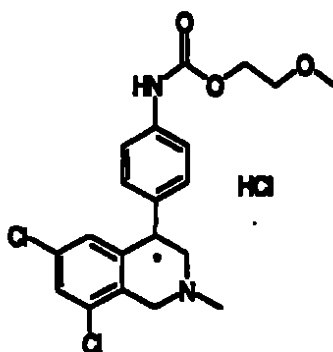
Se cargó inicialmente hidrocioruro de {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo (430 mg, Ejemplo 41) en agua (35 ml) y se mezcló con ácido clorhídrico al 10 %, con agitación. Después de 3 horas bajo reflujo, la mezcla fue hidrolizada. El disolvente fue eliminado y el residuo fue purificado por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y el disolvente fue eliminado en un evaporador rotatorio. El residuo fue adicionalmente purificado usando gel de sílice (acetato de etilo/metanol, 1/1), las fracciones que contenían producto fueron combinadas, el disolvente fue eliminado en un evaporador rotatorio y el residuo fue liofilizado. Se obtuvieron 45 mg del compuesto deseado.

Ejemplo 45: sal del ácido trifluoroacético, del ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acético



Se hidrolizó el hidrocioruro de {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo (Ejemplo 40) de una manera similar a la del Ejemplo 4 salvo porque se prescindió del disolvente acetonitrilo.

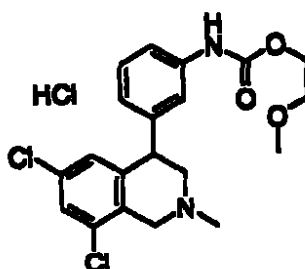
Ejemplo 46: [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxetilo



Se disolvió 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenilamina (70 mg, Ejemplo 20, Producto Intermedio 1, Enantiómero B) en cloruro de

metileno (4,5 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, con agitación, una disolución de cloroformiato de 2-metoxetilo (39 mg) en cloruro de metileno (0,5 ml). Tras dejar reposar durante la noche, el disolvente fue eliminado y el residuo fue purificado por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas, el acetónitrilo fue eliminado en un evaporador rotatorio y el residuo fue mezclado con ácido clorhídrico y fue liofilizado. Se obtuvieron 80 mg del compuesto deseado.

Ejemplo 47: [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R o S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxetilo



10

Se hizo reaccionar 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenilamina (Ejemplo 2, Producto Intermedio 1) con cloroformiato de 2-metoxetilo de una manera similar a la del Ejemplo 13. Sin embargo, pudo prescindirse de la cromatografía.

15

Condiciones

HPLC preparativa:

A menos que se afirme otra cosa, la HPLC preparativa fue llevada a cabo bajo las condiciones siguientes:

20

Fase estacionaria: Merck Purospher RP18 (10 μ m), 250 x 25 mm

Fase móvil: H₂O al 90 % (TFA al 0,05 %) → acetónitrilo al 90 %; 40 min; 25 ml/min

25 Métodos de LCMS:

Método A

Fase estacionaria: YMC, J'sphere ODS, H80 20 x 2, 4 μ m

Fase móvil: 0 min, H₂O al 90 % (TFA al 0,05 %); 2,5 min, ACN al 95 %; 3,3 min, ACN al 95 %; 3,35 min, H₂O al 90 %; 1 ml/min; 30°C.

30

Método B**Fase estacionaria:** Merck Purosphere 3 μ m, 2 x 55 mm**Fase móvil:** 0 min, H₂O al 95 % (TFA al 0,05 %); 4 min, ACN al 95 %; 5,5 min, ACN al 95 %; 6,5 min, H₂O al 95 %; 0,5 ml/min; 30°C.

5

Método C**Fase estacionaria:** Merck Purosphere 5 μ m, 2 x 55 mm**Fase móvil:** 0 min, H₂O al 95 % (TFA al 0,05 %); 3 min, ACN al 95 %; 4,5 min, ACN al 95 %; 5,5 min, H₂O al 95 %; 0,5 ml/min; 30°C.

10

Método D**Fase estacionaria:** YMC, J'sphere ODS, H80 20 x 2, 4 μ m**Fase móvil:** 0 min, H₂O al 90 % (TFA al 0,05 %); 1,9 min, ACN al 95 %; 2,4 min, ACN al 95 %; 2,45 min, H₂O al 90 %; 1 ml/min; 30°C.

15

Método E**Fase estacionaria:** Merck Purosphere 5 μ m, 2 x 55 mm**Fase móvil:** 0 min, H₂O al 95 % (TFA al 0,05 %); 3,5 min, ACN al 95 %; 4,5 min, ACN al 95 %; 5,5 min, H₂O al 95 %; 0,5 ml/min; 30°C.

20

Método F**Fase estacionaria:** YMC J'sphere ODS, H80 20 x 2,1 mm**Fase móvil:** H₂O al 90 % (TFA al 0,05 %) → acetonitrilo al 95 %; 1,9 min; acetonitrilo al 95 %; 0,5 min → acetonitrilo al 10 %; 0,05 min; 1 ml/min.

25

Método G**Fase estacionaria:** YMC J'sphere ODS, H80 20 x 2,1 mm**Fase móvil:** H₂O al 96 % (TFA al 0,05 %) → acetonitrilo al 95 %; 2,0 min; acetonitrilo al 95 %; 0,4 min → acetonitrilo al 4 %; 0,05 min; 1 ml/min.

30

Tabla 1: Datos analíticos de los compuestos ejemplares

Nº de Ejemplo	Tiempo de retención*)	Método	M+H ⁺	Método
1	1,402	A	485,1	ESI
1a	1,774	C	485,3	ESI
2	1,469	A	485,1	ESI
2a	3,420	B	485,1	ESI
3	1,512	A	485,1	ESI
3a	1,519	A	485,1	ESI
4a	1,828	C	485,2	ESI
4b	1,806	C	485,3	ESI
5	0,879	D	485,1	ESI
6	0,933	D	424,2	ESI
6a	0,937	D	424,2	ESI
7	0,951	D	454,2	ESI
7a	0,958	D	454,1	ESI
8	0,902	D	514,2	ESI
8a	0,9121	D	514,2	ESI
9	0,891	D	512,1	ESI
10	0,979	D	458,1	ESI
11	0,883	D	435,2	ESI
12	0,973	D	438,1	ESI
12a	0,970	D	438,2	ESI
13	0,945	D	465,2	ESI
14	0,834	D	499,1	ESI
15	0,887	D	409,1	ESI
16	0,959	D	423,1	ESI
17	2,081	E	451,1	ESI
18	2,027	E	450,1	ESI
19	0,925	D	507,2	ESI
20	0,959	D	465,1	ESI
21	0,982	D	438,1	ESI
22	0,971	D	454,2	ESI
23	0,925	D	514,2	ESI
24	0,633	D	526,1	ESI
25	0,711	D	586,2	ESI
26	0,853	D	483,1	ESI

27	0,402	D	708,1	ESI
28	0,803	D	543,1	ESI
29	0,820	D	554,1	ESI
30	0,772	D	463,2	ESI
31	1,805	E	463,2	ESI
32	1,917	E	444,1	ESI
33	1,817	E	444,1	ESI
34	1,14	F	438,5	ESI
35	1,15	F	438,5	ESI
36	1,13	F	438,5	ESI
37	1,08	F	408,4	ESI
38	1,00	F	408,4	ESI
39	1,04	F	408,4	ESI
40	1,15	F	438,5	ESI
41	1,13	F	438,5	ESI
42	1,05	G	438,5	ESI
43	0,94	G	408,1	ESI
44	0,95	G	408,1	ESI
45	0,96	G	408,1	ESI
46	1,10	G	409,1	ESI
47	1,13	F	409,1	ESI

*) Los tiempos de retención se refieren a los espectros de masas.

Datos farmacológicos

Descripción del ensayo

- 5 Con este ensayo se determina la recuperación del pH Intracelular (pH_i) después de una acidificación, y esta recuperación tiene lugar en el caso de NHE funcional incluso bajo condiciones exentas de bicarbonato. Para este fin, se determinó el pH_i usando BCECF (Calbiochem; se usó el precursor BCECF-AM), un colorante fluorescente sensible al pH. Las células fueron cargadas inicialmente con BCECF. La fluorescencia de BCECF fue determinada en un espectrómetro medidor de relaciones de fluorescencia (Photon Technology International, South Brunswick, New Jersey, EE.UU.), a unas longitudes de onda de excitación de 505 y 440 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm, y fue convertida en el pH_i por medio de curvas de calibración. Las células ya habían sido incubadas en tampón de NH₄Cl (pH de 7,4) en el curso de la carga de BCECF (tampón de NH₄Cl: NaCl 115 mM, NH₄Cl 20 mM, KCl 5 mM,
- 10
- 15

CaCl₂ 1 mM, MgSO₄ 1 mM, Hepes 20 mM, glucosa 5 mM, 1 mg/ml de albúmina sérica bovina, estableciéndose un pH de 7,4 mediante NaOH 1 M). La acidificación Intracelular fue provocada por adición de 975 μ l de un tampón exento de NH₄Cl (véase más adelante) a partes alícuotas de 25 μ l de las células incubadas en tampón de NH₄Cl. La subsiguiente velocidad de la recuperación del pH fue registrada a los 2 minutos para NHE1, a los 5 minutos para NHE2 y a los tres minutos para NHE3. Para el cálculo de la potencia inhibidora de las sustancias ensayadas, las células fueron inicialmente investigadas en tampones en que tenía lugar una recuperación completa del pH o una falta absoluta de recuperación del pH. Para la recuperación completa del pH (100 %), las células fueron incubadas en tampón que contenía Na⁺ (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, Na₂HPO₄ 0,97 mM, NaH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, estableciéndose un pH de 7,0 mediante NaOH 1 M). Para la determinación del valor 0 %, las células fueron incubadas en un tampón exento de Na⁺ (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, estableciéndose un pH de 7,0 mediante NaOH 1 M). Las sustancias que iban a ser analizadas fueron preparadas en el tampón que contenía Na⁺. La recuperación del pH intracelular para cada concentración ensayada de una sustancia fue expresada como porcentaje de la recuperación máxima. Los porcentajes de la recuperación del pH fueron usados para calcular, por medio del programa Sigma-Plot, el valor de concentración Inhibitoria del 50 % (IC₅₀; del inglés, inhibitory concentration 50%) de la sustancia concreta para los subtipos de NHE Individuales.

En la Tabla 2 se muestran los datos inhibitorios de algunos compuestos ejemplares a modo de ejemplo.

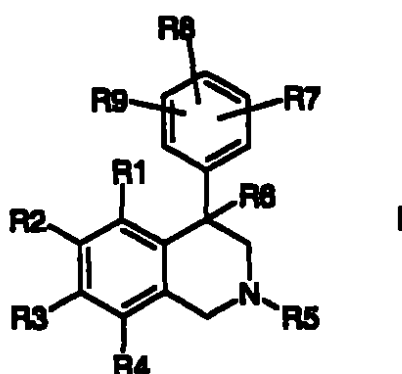
25

Tabla 2: Datos inhibitorios de algunos compuestos ejemplares sobre NHE3.

Compuesto Ejemplar	Valor de IC ₅₀ (μ M)
2	0,0036
13	0,0176
16	0,1594
31	0,0291

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



5 en la que:

cada uno de R1, R2, R3 y R4

es Independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O_k-(CH₂)_l-fenilo, heteroarilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, O_h-SO_j-R10, NR14R15, CONR16R17, COO-R18 u OCOR18;

15 k es 0 ó 1;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4;

h es 0 ó 1;

j es 0, 1 ó 2;

R10 es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, OH, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o NR11R12;

cada uno de R11 y R12

es Independientemente hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, NR13, CO o CS;

R13 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 áto-

mos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados,

o

R11 y R12

5 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros;

cada uno de R14 y R15

es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, CO, CS o NR19;

o

R14 y R15

15 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros;

cada uno de R16 y R17

es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, CO, CS o NR19;

o

R16 y R17

20 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros;

25 R19 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados,

R18 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

30 R5 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, COR20 o SO₂R20;

R20 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

35 R6 es H, OH, F, Cl, Br, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono

- de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, u O-acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 5 cada uno de R7, R8 y R9
- es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos
- 10 pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:
- v es 0 ó 1;
- w es 2 ó 3;
- 15 R47 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados o NR48R49;
- cada uno de R48 y R49
- es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos
- 20 pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, CO, CS o NR50;
- R50 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 25 o
- R48 y R49
- forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R60 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono
- 30 de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- cada uno de R51 y R52
- es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que
- 35

uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR53;

R53 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

o

5

R51 y R52

forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros;

L es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR30}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR30CO}-$, $-\text{NR30CS}-$, $-\text{NR30SO}_2-$, $-\text{CONR30}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CSNR30}-$, $-\text{SO}_2\text{NR30}-$, $-\text{NR30CO-NR31}-$, $-\text{NR30COO}-$, $-\text{NR30CSNR31}-$ o $-\text{NR30SO}_2\text{NR31}-$;

10

cada uno de R30 y R31

es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

15

G es un grupo $\text{C}_a(\text{OR32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR33,

$\text{C}_b(\text{OR32})_y\text{H}_{2b-1-y}$ en que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR33, $\text{C}_d\text{H}_{2d+1}$ en que dos o más grupos CH_2 están sustituidos por O o NR33,

20

$-(\text{CH}_2)_z\text{COOR34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{SO}_3\text{R34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{N}^+\text{R35R36-R37}$ en que uno o más átomos de hidrógeno de las unidades $-(\text{CH}_2)_z$ pueden estar sustituidos por grupos OR32, $-\text{CR38R39COOR40}$ o $-\text{CR38R39NR41R42}$;

25

a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

x es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

R32 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

30

R33 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;

35

	b	es 3, 4, 5, 6 ó 7;
	y	es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;
	c	es 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
	z	es 0, 1, 2, 3 ó 4;
5		cada uno de R34, R35, R36 y R37
		es Independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
	R38	es $-(CH_2)_m-Y$;
10	n	es 0, 1, 2, 3 ó 4;
	Y	es H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, S o NR43, o es $-COOR44$, $-CONR45R46$, $-NHC(NH)NH_2$, fenilo o heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 y NH_2 ;
15		
		cada uno de R43, R44, R45 y R46
		es Independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
20		
	R39	es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
25		
	R40	es H o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
30		
		cada uno de R41 y R42
		es Independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de
35		

los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 en el que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 ha de ser definido por el grupo
 -L-G,
 y también sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

5 2. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en
 el que
 cada uno de R1, R2, R3 y R4

es independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó
 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cl-
 10 cloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos
 pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de
 los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-fenilo, SO₂R10, NR14R15,
 CONR16R17, COOR18 u OCOR18;

15 R10 es alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que al-
 gunos o todos pueden estar fluorados, OH o NR11R12;
 cada uno de R11 y R12

es independientemente hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2,
 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos
 pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 áto-
 20 mos de carbono de los que algunos o todos pueden estar
 fluorados;

o

R11 y R12

forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza,
 25 un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pi-
 molilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y
 4-morfolinilo;

cada uno de R14 y R15

es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de
 30 carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o
 acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos
 o todos pueden estar fluorados;

o

R14 y R15

35 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo

- de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
 cada uno de R16 y R17
 es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 5 o
 R16 y R17
 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
 10 R18 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 R5 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 15 R6 es H, OH, F, Cl, Br, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, u O-alcilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 20 cada uno de R7, R8 y R9
 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O-alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:
 25 v es 0 ó 1;
 w es 2 ó 3;
 30 R47 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o NR48R49;
 cada uno de R48 y R49
 es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden
 35

- estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- o
- 5 R48 y R49
forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- 10 R60 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- cada uno de R51 y R52
es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o
- 15 acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- o
- R51 y R52
forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo
- 20 de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- L es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{30}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$, $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$, $-\text{CONR}_{30}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CSNR}_{30}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-\text{NR}_{31}-$, $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$ o $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$;
- 25 en que cada uno de R30 y R31
es independientemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
- 30
- G es un grupo $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR_{33} ,
 $\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b+1-y}$ en que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR_{33} , $\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$ en que dos o más grupos CH_2
- 35 están sustituidos por O o NR_{33} ,

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$, $-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$, $-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}-R_{37}$ en que uno o más átomos de hidrógeno de las unidades $-(CH_2)_z$ pueden estar sustituidos por grupos OR_{32} , $-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ o $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$;

- 5 a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 x es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 R32 es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados, o acilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 10 R33 es H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 b es 3, 4, 5, 6 ó 7;
 15 y es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;
 c es 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 z es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 cada uno de R34, R35, R36 y R37
 20 es independientemente H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados;
 R38 es $-(CH_2)_n-Y$;
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 25 Y es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O, S o NR_{43} , o es $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$, $NHC(NH)NH_2$, fenilo o heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 y NH_2 ;
 30 cada uno de R43, R44, R45 y R46
 35 es independientemente H o alquilo que tie-

- es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- o
- R14 y R15
- 5 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- cada uno de R16 y R17
- es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- 10 o
- R16 y R17
- forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- 15 R18 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- R5 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- R6 es H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCOCH₃, OCOCH₂CH₃, OCOCF₃ u OCOCH₂CF₃;
- cada uno de R7, R8 y R9
- 20 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:
- R47 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ o NR48R49;
- cada uno de R48 y R49
- 25 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- o
- R48 y R49
- 30 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- R60 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- cada uno de R51 y R52
- 35 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,

COCH_2CH_3 , COCF_3 o COCH_2CF_3 ;

o

R51 y R52

5 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidilo, 1-piperazino, 1-N-metilpiperazino y 4-morfolino;

L es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{30}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$, $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$, $-\text{CONR}_{30}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CSNR}_{30}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$, $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$ o $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$;

10 cada uno de R30 y R31

es independientemente H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 o CH_2CF_3 ;

G es un grupo $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ en el que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR_{33} ,

15 $\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b+1-y}$ en que uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O o NR_{33} , $\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$ en que dos o más grupos CH_2 están sustituidos por O o NR_{33} ,

20 $-(\text{CH}_2)_z\text{COOR}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{SO}_3\text{R}_{34}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$ en que 1 ó 2 átomos de hidrógeno de las unidades $-(\text{CH}_2)_z$ pueden estar sustituidos por grupos OR_{32} , $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{COOR}_{40}$ o $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$;

a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

x es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

R32 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , COCH_3 , COCH_2CH_3 , COCF_3 o COCH_2CF_3 ;

25 R33 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 o CH_2CF_3 ;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

y es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

c es 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

z es 1 ó 2;

30 cada uno de R34, R35, R36 y R37

es independientemente H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 o CH_2CF_3 ;

R38 es $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

35 Y es H, aquello que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de car-

- R18 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- R5 es CH₃;
- R6 es H;
- cada uno de R7, R8 y R9
- 5 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:
- R47 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ o NR48R49;
- cada uno de R48 y R49
- 10 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- o
- R48 y R49
- forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza,
- 15 un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- R60 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- cada uno de R51 y R52
- 20 es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;
- o
- R51 y R52
- forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo
- 25 de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;
- L es -CH₂-, -O-, -NR30-, -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30SO₂-, -CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-, -NR30CONR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31- o -NR30SO₂NR31-;
- 30 cada uno de R30 y R31
- es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;
- G es un grupo C_a(OR32)_xH_{2a+1-x} en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O o NR33,
- C_b(OR32)_yH_{2b+1-y} en que uno o más grupos CH₂ pueden estar
- 35 sustituidos por O o NR33, C_cH_{2c+1} en que dos o más grupos CH₂

están sustituidos por O o NR33.

-(CH₂)_Z-COOR₃₄, -(CH₂)_Z-SO₃R₃₄, -(CH₂)_Z-N⁺R₃₅R₃₆-R₃₇ en que 1 ó 2 átomos de hidrógeno de las unidades -(CH₂)_Z pueden estar sustituidos por grupos OR₃₂, -CR₃₈R₃₉-COOR₄₀ o -CR₃₈R₃₉NR₄₁R₄₂:

a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

x es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

R32 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

R33 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

y es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7:

c es 3, 4, 5, 6, 7 u 8:

z es 1 ó 2:

cada uno de R34, R35, R36 y R37

es independentemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃:

R38 es $-(CH_2)_n-Y;$

n es 0, 1, 2, 3 ó 4:

Y es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono de los que algunos o todos pueden estar fluorados y en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, S o NR⁴³, o es COOR⁴⁴, CONR⁴⁵R⁴⁶, NHC(NH)NH₂, fenilo o heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH₃, CF₃, OH, OCH₃ y NH₂:

cada uno de R43, R44, R45 y R46

es independentemente H, CH₃, CH₂CH₃,
CF₃ o CH₂CF₃;

R39 es H:

R40 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

cada uno de R41 y R42

es independentemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃.



en el que al menos uno de los radicales R7, R8 y R9 ha de ser definido por el grupo -L-G,

5 y también sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado del grupo de

N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

10 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

15 N-[3-(S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

N-[3-(R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)urea,

20 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metiletil)urea,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)urea,

25 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metiltetrahidropiran-3-il)urea,

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil)}urea, cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-trimetilamonio)}urea,

30 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2-propil)}urea,

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-carboxi-2-butil)}urea,

3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-benzamidina,

35 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)-

- benzamida,
 ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzollamino]-3-hidro-
 xipropiónico,
 ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzollamino]succíni-
 5 co,
 ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzollamino]-4-succí-
 námico,
 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guanli-
 dino-2-pentil]urea,
 10 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-
 carboxi-2-butil))urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidro-
 xi-2-propil))urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hi-
 15 droximetiletil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentahidro-
 xihexil)urea,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroxi-me-
 tiletil)isofalamida,
 20 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bishidro-
 ximetiletil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-bis(2-hidroxi-1,1-bishidroxi-
 metiletil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahidro-
 25 xihexil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-
 isofalamida,
 ácido 2-[3-(1-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamol)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-
 quinolein-4-il)benzollamino]-3-hidroxi-propiónico,
 30 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-
 pentanamida,
 N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-
 pentanamida,
 2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imida-
 35 zol-4-il)propionamida,

- 2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
- {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 5 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de
- 10 etilo,
- {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 15 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de
- 20 etilo,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
- 25 co,
- ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
- 30 [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbarnato de 2-metoxietilo,
- [4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbarnato de 2-metoxietilo,
- [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbarnato de 2-metoxietilo, y
- 35

[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo;

y sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo de
- 5 N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- 10 N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- N-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- 15 N-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)metiletil)urea,
- 20 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
- 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihidroxi-6-hidroxi)metiltetrahidropiran-3-il)urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil))urea,
- 25 cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-trimetilamonio))urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2S-propil))urea,
- {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-30 carboxi-2S-butil))urea,
- 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)benzamida,
- 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)benzamida,
- 35 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzollamino]-3-hi-

- droxipropiónico,
 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]succínico,
 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-4-
 5 -succinámico,
 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guani-
 dino-2S-pentil]urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-
 -aminocarboxi-2S-butil)}urea,
 10 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-
 -aminocarboxi-2S-butil)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hi-
 droxi-2S-propil)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hi-
 15 droxi-2S-propil)}urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis-
 hidroximetiletil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis-
 hidroximetiletil)urea,
 20 1-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroxime-
 25 tiletil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bis(hidro-
 ximetiletil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-bis(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi-
 metiletil)isofalamida,
 30 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis((2S,3R,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
 -pentahidroxihexil)-isofalamida,
 ácido (S)-2-[3-((S)-1-carboxi-2-hidroxi-etilcarbamoil)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-
 35 hidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxi-propiónico,

- (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidinopentanamida,
- (S)-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidinopentanamida,
- 5 (S)-2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
- (S)-2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
- {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 10 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
- 15 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 20 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- 25 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
- 30 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
- ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
- 35 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,

[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,

[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,

5 [3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo, y

[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo;

y sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

10 7. Un compuesto de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.

8. El uso de un compuesto de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para
15 preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos de la conducción respiratoria, de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño, de ronquidos, de trastornos renales agudos y crónicos, de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia renal crónica, de trastornos de la función intestinal, de la presión sanguínea elevada, de la hipertensión esencial, de
20 trastornos del sistema nervioso central, de trastornos que resultan de una sobreexcitabilidad del CNS, epilepsia y convulsiones centralmente provocadas o de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central y de accidente cerebrovascular, de lesiones agudas y crónicas en, y trastornos de, órganos periféricos o miembros, causados por procesos de isquemia o reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo lipídico, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos que resultan de una disfunción endotelial, de trastornos por protozoos, de paludismo, para la conservación y almacenamiento de órganos extraídos para procedimientos quirúrgicos, para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos o para el tratamiento
25 de estados de shock o de la diabetes y la lesión tardía de la diabetes o de enfermedades en que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y para conservar la salud y prolongar la vida.

9. El uso de un compuesto de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en
35 combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medi-

camento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos de la conducción respiratoria, de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño, de ronquidos, de trastornos renales agudos y crónicos, de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia renal crónica, de trastornos de la función intestinal, de la presión sanguínea elevada, de la hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos que resultan de una sobreexcitabilidad del CNS, epilepsia y convulsiones centralmente provocadas o de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central y de accidente cerebrovascular, de lesiones agudas y crónicas en, y trastornos de, órganos periféricos o miembros, causados por procesos de isquemia o reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo lipídico, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos que resultan de una disfunción endotelial, de trastornos por protozoos, de paludismo, para la conservación y almacenamiento de órganos extraídos para procedimientos quirúrgicos, para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos o para el tratamiento de estados de shock o de la diabetes y la lesión tardía de la diabetes o de enfermedades en que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y para conservar la salud y prolongar la vida.

10. El uso de un compuesto de la Fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, solos o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos de la conducción respiratoria y/o de trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apneas del sueño.

11. El uso de un compuesto de la Fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, solos o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de los ronquidos.

12. El uso de un compuesto de la Fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, solos o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos renales agudos o crónicos, de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia renal crónica.

13. El uso de un compuesto de la Fórmula I y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, solos o en

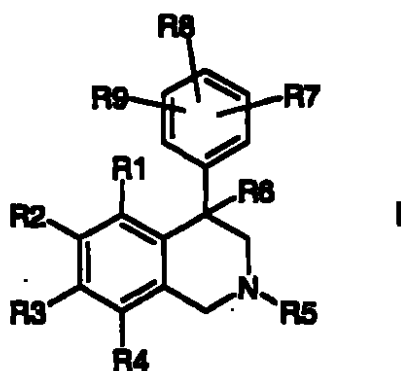
combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos de la función Intestinal.

5 14. Una composición curativa para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6.

10 15. Una composición curativa para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos farmacológicos.

Resumen .**4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLEÍNAS SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE**

El invento se refiere a compuestos de la Fórmula I



10

en la que R1 a R9 tienen las definiciones citadas en las reivindicaciones. Los medicamentos que contienen compuestos de este tipo son útiles en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades. Dichos compuestos pueden ser usados, entre otros usos, en el caso de enfermedades renales, tal como insuficiencia renal aguda o crónica, en el caso de trastornos de la función biliar, en el caso de trastornos respiratorios, tal como ronquidos o apneas del sueño, o en el caso de accidente cerebrovascular.

15

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/EP200 4 / 0 0 2 4 9 7
Internationales Aktenzeichen

11 MAR 2004
Internationales Anmeldedatum

(11.03.04)

Name des Anmeldesamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) DEAV2003/0025

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) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- 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 diesem Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- 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

☒ 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

ROLE

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) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- 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 beigelegt 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 (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungs- 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	
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 (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungs- 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	
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.) FRICK, Wendelin Schommühlstraße 3 65510 Hünstetten-Beuerbach Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungs- 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	
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.) BLEICH, Markus Eufinger Straße 73 65597 Hünfelden-Dauborn Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungs- 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	
☒ 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 beigelegt 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.)

WIRTH, Klaus
Robert-Schumann-Ring 104
65830 Kriftel
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- 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

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)

Registrierungs- 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)

Registrierungs- 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)

Registrierungs- 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 BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

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: Anmeldamt
Item(1) 24. März 2003 (24.03.2003)	10312963.4	DE		
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldamt 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 Anmeldamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ 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 Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA / ^{EP}.....

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 Neuheitsbedingung :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	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)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zellennummer(n) gekennzeichnet:	:
Teilanzahl:	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
Sequenzprotokoll	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
Diesbezügliche Tabellen	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierter Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierter Form eingereicht wird; siehe unter (c))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
Gesamtanzahl:	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) 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 Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(b) ☐ ausschließlich in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i))	10. ☐ Tabellen in computerisierter Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(c) ☐ auch in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	11. ☐ Sonstige (stets in aufzählen):	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen		:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		:
☐ Sequenzprotokolle:.....		:
☐ diesbezügliche Tabellen:.....		:
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		:
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 unterschreibenden 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 unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

[Signature] i.V. Dr. Kujath

ppa. Dr. Wein i.V. Dr. Kujath

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	11.03.04 11 MAR 2004
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 ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

186
VD

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

To:

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENTAVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent-und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

(PCT Administrative Instructions)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- u. Lizenzabteilung K 801
Vorg.

Date of mailing (day/month/year) 20 April 2004 (20.04.2004)	Eing: 05. Mai 2004	
Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0025	☐ Wv. ☐ ablegen ☐ vgl. wie Vorg. / angeschlossen	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/002497	International filing date (day/month/year) 11 March 2004 (11.03.2004)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 24 March 2003 (24.03.2003)	
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al		

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, 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.
- (If applicable) 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) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) 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
24 Marc 2003 (24.03.2003)	103 12 963.4	DE	01 Apri 2004 (01.04.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bruno LE FEUVRE
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 7086

187

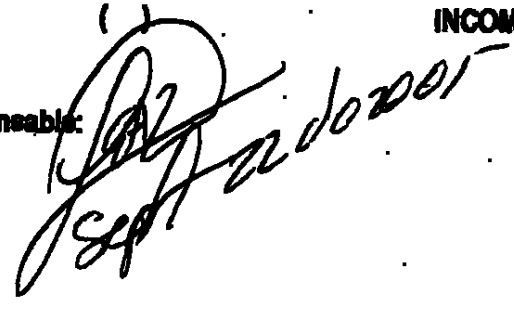
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85096253 00000000 Folios: 186
Fecha (AMB): 2005-09-22 17:06:59
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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:

Fecha:



188

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	5 96255
	Solicitud internacional	EP2004/002497
	Fecha inicio fase nacional	24/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11785

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.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 09 DIC. 2005
adpal