



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314081**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 217/04, 409/12, 405/12, 417/12,
A 61 K 31/47

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19994510	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1999.09.17	søknadsnummer	1998.03.16, PCT/GB98/00782
(24) Løpedag	1998.03.16	(85) Videreføringsdag	1999.09.17
(41) Alm. tilgj.	1999.09.17	(30) Prioritet	1997.03.18, GB, 9705619
(45) Meddelt dato	2003.01.27		1997.12.17, GB, 9726695

(71) Patenthaver	SmithKline Beecham Plc, New Horizons Court, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England, GB
(72) Oppfinner	Mervyn Thompson, Harlow, Essex, England, GB Robert William Ward, Harlow, Essex, England, GB Peter David Edwards, Harlow, Essex, England, GB
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

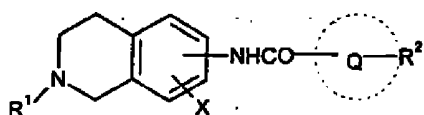
(54) Benevnelse **Substituerte isokinolin-derivater og deres anvendelse og fremstilling, samt farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelser med formel (I) og farmasøytisk godtagbare salter derav: (I)

hvor Q er en monocyklisk eller bicyklisk aryl- eller heteroarylring, R¹ er hydrogen, C₁₋₆alkyl (eventuelt substituert med hydroksy eller C₁₋₄alkoksy), C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkenyl CO-, formyl, CF₃CO- eller C₁₋₆alkylSO₂-, R² er hydrogen eller opptil tre substituenten valgt fra halogen, NO₂, CN, N₃-, CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO-, trifluormetyldiaziriny, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, C₁₋₆perfluoralkyl, C₃₋₆cykloalkyl, C₃₋₆cykloalkyl-C₁₋₄alkyl-, C₁₋₆alkylO-, C₁₋₆alkylCO-, C₃₋₆cykloalkylO-, C₃₋₆cykloalkylCO-, C₃₋₆cykloalkyl-C₁₋₄alkylO-, C₃₋₆cykloalkyl-C₁₋₄alkylCO-, fenyl, fenoksy, benzyloksy, benzoyl, fenyl-C₁₋₄alkyl-, C₁₋₆alkylS-, C₁₋₆alkylSO₂-, (C₁₋₄alkyl)₂NSO₂-, (C₁alkyl)-NHSO₂-, (C₁₋₄alkyl)₂NCO-, (C₁₋₄alkyl)NHCO- eller CONH₂; eller -NR³R⁴ hvor R³ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl og R⁴ er hydrogen, C₁₋₄alkyl, formyl, -CO₂C₁₋₄alkyl eller -COC₁₋₄alkyl; eller to R²grupper sammen danner en karbocyklisk ring som er mettet eller umettet og usubstituert eller substituert med -OH eller =O; og X er hydrogen, halogen. C₁₋₆alkoksy, C₃₁₋₆alkyl, amino eller trifluoracetyl-amino; men når X er hydrogen utelukkes forbindelsene hvor R¹ er 2-alkoksy og når X er halogen utelukkes forbindelsene N-(7-jod-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-4-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid og N-(8-fluor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-4-*t*-butyl-2-metoksybenzamid, er nyttige bl.a. ved behandling og forebygging av epilepsi.



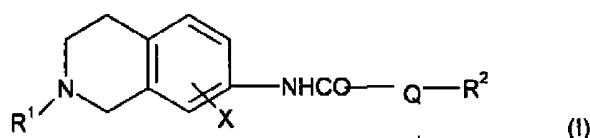
(I)

Foreliggende oppfinnelse angår nye forbindelser, fremgangsmåter for fremstilling av dem og anvendelse av dem til fremstilling av terapeutiske midler, samt farmasøytiske preparater inneholdende dem.

- 5 WO97/48683 (SmithKline Beecham), upublisert på innleveringsdatoen for denne søknaden, beskriver tetrahydroisokinolinyl-benzamider hvor benzamidgruppen har en 2-alkoksy-substituent, omfattende forbindelsene: N-(7-jod-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-4-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid og N-(8-fluor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-4-t-butyl-2-metoksybenzamid.

- Det er nå overraskende funnet at karboksamid-forbindelsene med formel (I) nedenfor har antikonvulsiv aktivitet og er derfor antatt å være nyttige ved behandling og/eller forebygging av angst, mani, depresjon, paniske lidelser og/eller aggresjon, lidelser forbundet med subarachnoidal blødning eller nervesjokk, effektene forbundet med avvenning fra misbruk av stoffer så som kokain, nikotin, alkohol og benzodiazepiner, lidelser som kan behandles og/eller forhindres med antikonvulsive midler, så som epilepsi omfattende post-traumatisk epilepsi, Parkinson's sykdom, psykose, migrene, cerebral ischemi, Alzheimer's sykdom og andre degenerative sykdommer så som Huntingdon's chorea, schizofreni, obsessive kompulsive lidelser (OCD), nevrologiske defekter forbundet med AIDS, søvnforstyrrelser (omfattende døgnrytmeforstyrrelser, søvnløshet & narkolepsi), tics (f.eks. Gilles de la Tourette's syndrom), traumatisk hjerneskade, tinnitus, nevralgi, spesielt trigeminusnevralgi, nevropatisk smerte, dental smerte, kreftsmerte, upassende nevronal aktivitet som resulterer i nevrodystesi ved sykdommer så som diabetes, multippel sklerose (MS) og motorisk nevron-sykdom, ataksi, muskeltivhet (spastisitet), temporomandibulær ledd-dysfunksjon og amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

Følgelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk godtagbart salt derav:



hvor Q er fenyl, tiofenyl, naftyl, tienyl, benzotriazolyl, benzotiazolyl,
benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl,
5 isoksazolyl, oksokromanyl eller indolyl,

R¹ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl eventuelt substituert med hydroksy, C₁₋₆-alkoksy, eller formyl,

R² er hydrogen, hydroksy eller opptil tre substituenten valgt fra halogen,
NO₂, CN, N₃, CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆perfluoralkyl, C₁₋₆alkylO-, C₁₋₆alkylCO-, C₃₋₆cykloalkylO-, C₃₋₆cykloalkyl-C₁₋₄alkylO-,
10 acetoksy, fenyl, fenoksy, fenylmetoksy, C₁₋₆alkylS-, C₁₋₆alkylSO₂-; og

X er hydrogen, halogen eller trifluoracetyl-amino;

men når X er hydrogen utelukkes forbindelsen 7-(3,4,5-trimetoksybenzamido)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, forbindelser hvor R² er 2-alkoksy

15 og når X er halogen utelukkes forbindelsene N-(7-jod-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-4-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid,
20 N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid og N-(8-fluor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-4-*t*-butyl-2-metoksybenzamid.

25 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er typisk, (tetrahydroisokinolin-7-yl)-karboksamider, spesielt (tetrahydroisokinolin-7-yl)benzamider. Når substituenten X ikke er hydrogen kan den være i 5-, 6- eller 8-stilling av tetrahydroisokinolin-gruppen, spesielt stilling 5.

Ringsystemet Q er typisk eventuelt substituert fenyl eller eventuelt
30 substituert heteroaryl, typisk tiofenyl eller 3-isoksazolyl. Når to R² grupper danner en karbocyklisk ring, er denne typisk en 5-7-leddet ring og Q kan være

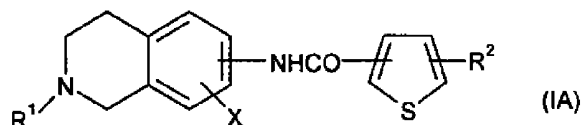
et naftalen- eller et indan- eller indanon-ringsystem eller bicyklisk heteroaryl så som 5-dihydrobenzofuranyl.

I formel (I) kan alkylgrupper, omfattende alkylgrupper som er del av andre grupper, så som alkoksy eller acyl, være lineære eller forgrenede.

- 5 Egnede C₃₋₆ cykloalkylgrupper omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl. Egnede halogen-substituenten omfatter fluor, klor, jod og brom.

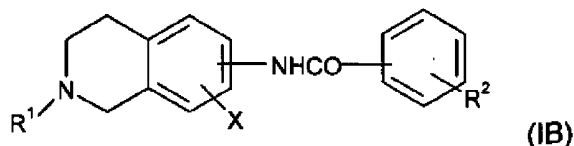
En egnet gruppe av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har formel (IA)

10



og en annen egnet gruppe har formel (IB)

15



hvor R¹, R² og X er som definert ovenfor.

Eksempler på foretrukne forbindelser med formel (I) er:

- 20 N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid
 N-(2-metyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klorbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*t*-butylbenzamid
 25 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-nitrobenzamid

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluorbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyanobenzamid
 5 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4-diklorbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-jodbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-brombenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-nitrobenzamid
 10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-butylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-acetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,4-difluorbenzamid
 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4-dimetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-fluor-4-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-klor-3-nitrobenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-di-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,4-diklor-5-fluorbenzamid
 20 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluor-5-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4,5-trimetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-trifluormetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-pivaloylbenzamid
 25 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-acetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-cyklopentylloksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-cyklopropylmetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-metoksybenzamid
 30 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-naftamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-metylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-naftalen-1-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*tert*-butoksybenzamid

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl) benzotriazol-5-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)benzotiazol-6-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-
 5 karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metylbenzimidazol-5-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-etoksybenzamid
 10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-etoksybenzamid
 N-(2-metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonylbenzamid
 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*tert*-butylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-brom-5-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fluor-3-metoksybenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-1-metylpyrazol-4-karboksamid
 20 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-trifluormetylpyrazol-3-
 karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metyltiazol-4-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-*tert*-butylisoksazol-3-karboksamid
 25 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metoksyisoksazol-5-karboksamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)indol-2-karboksamid.
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*iso*-propylbenzamid-
 hydroklorid
 30 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*iso*-propylbenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluor-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*n*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-etoksybenzamid

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*n*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-jod-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-propoksy-3-trifluormetyl-
 5 benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-klor-3-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-propoksy-3-trifluormetyl-
 benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*tert*-butylbenzamid-
 10 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksybenzamid-hydroklorid.
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fluor-3-metylbenzamid-hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-propylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-etylbenzamid-hydroklorid
 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-propyl-3-trifluormetyl-
 benzamid-hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etyl-3-trifluormetylbenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*iso*-propoksybenzamid-
 20 hydroklorid
 N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metyl-3-metylsulfonyl-benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etyl-3-metylsulfonylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonyl-4-*iso*-
 25 propylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonyl-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-trifluoracetylbenzamid-hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-pentafluoretyl-
 benzamid-hydroklorid
 30 N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-
 trifluormetylbenzamid
 N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-propoksybenzamid

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*iso*-butylbenzamid-
hydroklorid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-butyl-3-trifluormetyl-benzamid-
hydroklorid
- 5 N-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
N-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-benzamid
N-(2-*iso*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
N-(2-*iso*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-
benzamid
- 10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etoksy-3-metylsulfonyl-benzamid
N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-oksochroman-6-karboksamid-
hydroklorid
N-(2-formyl--1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid
N-(2-hydroksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
- 15 N-(2-hydroksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid
N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenylmetoksy-3-trifluormetyl-
benzamid
N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-hydroksy-3-trifluormetyl-benzamid
N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*iso*-
- 20 propoksybenzamid
N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-
propoksybenzamid
N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-
trifluormetylbenzamid
- 25 N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-azidobenzamid-trifluoracetat
N-(2-metyl-5-trifluoracetyl-amino-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-
metoksybenzamid
N-(2-metyl-5-klor-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
N-(2-metyl-5-klor-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid
- 30 Når de syntetiseres foreligger disse forbindelsene ofte i saltform, så som
hydrokloridet eller trifluoracetatet, og slike salter utgjør også del av foreliggende
oppfinnelse. Slike salter kan anvendes for fremstilling av farmasøytisk
godtagbare salter. Forbindelsene og deres salter kan oppnås som solvater, så
som hydrater og disse utgjør også del av foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ovenfor og farmasøytisk godtagbare salter derav, spesielt hydrokloridet og farmasøytisk godtagbare solvater, spesielt hydrater, utgjør et foretrukket aspekt ved foreliggende oppfinnelse.

Administreringen av slike forbindelser til et pattedyr kan gjøres ved oral, parenteral, sub-lingval, nasal, rektal, topisk eller transdermal administrering.

Mengden som er effektiv for å behandle lidelsene beskrevet ovenfor avhenger av de vanlige faktorer så som typen og alvorlighetsgraden av lidelsene som behandles og vekten til pattedyret. Imidlertid vil en enhetsdose normalt inneholde 1 til 1000 mg, hensiktsmessig 1 til 500 mg, for eksempel en mengde i området fra 2 til 400 mg så som 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 og 400 mg av den aktive forbindelse. Enhetsdoser vil normalt administreres én gang eller mer enn én gang pr. dag, for eksempel 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger pr. dag, mer vanlig 1 til 4 ganger pr. dag, slik at den totale daglige dose for en voksen på 70 kg normalt er i området 1 til 1000 mg, for eksempel 1 til 500 mg, dvs. i området omtrent 0,01 til 15 mg/kg/dag, mer vanlig 0,1 til 6 mg/kg/dag, for eksempel 1 til 6 mg/kg/dag.

Det er sterkt foretrukket at forbindelsen med formel (I) blir administrert i form av et enhetsdose-preparat, så som enhetsdose av et oralt, omfattende sub-lingvalt, rektalt, topisk eller parenteralt (spesielt intravenøst) preparat.

Slike preparater blir fremstilt ved blanding og blir hensiktsmessig tilpasset for oral eller parenteral administrering og kan som sådanne være i form av tabletter, kapsler, orale flytende preparater, pulvere, granuler, pastiller, rekonstituerbare pulvere, injiserbare og infuserbare løsninger eller suspensjoner eller suppositorier. Oralt administrerbare preparater er foretrukket, spesielt formede orale preparater, siden de er mer hensiktsmessige for generell anvendelse.

Tabletter og kapsler for oral administrering blir vanligvis presentert i en enhetsdose og inneholder konvensjonelle tilsetningsmidler så som bindemidler, fyllmidler, fortynningsmidler, tableletteringsmidler, smøremidler, desintegreringsmidler, färvemidler, smakstilsetninger og fuktemidler. Tabletten kan belegges i henhold til velkjente metoder på området.

Egnede fyllmidler for anvendelse omfatter cellulose, mannitol, laktose og andre lignende midler. Egnede desintegreringsmidler omfatter stivelse, polyvinylpyrrolidon og stivelses-derivater så som natrium-stivelse-glykollat.

Egnede smøremidler omfatter for eksempel magnesiumstearat. Egnede farmasøytisk godtagbare fuktemidler omfatter natriumlaurylsulfat.

Disse faste orale preparater kan fremstilles ved konvensjonelle metoder som blanding, fylling, tabletering eller lignende. Gjentatte blande-operasjoner
5 kan anvendes for å fordele det aktive middel godt i de preparater hvor det anvendes store mengder fyllmidler. Slike operasjoner er selvfølgelig konvensjonelle på området.

Orale flytende preparater kan foreligge i form av for eksempel vandige eller oljeaktige suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper eller eliksirer eller
10 kan presenteres som et tørt produkt for rekonstituering med vann eller annen egnet konstituent før anvendelse. Slike flytende preparater kan inneholde konvensjonelle additiver så som suspenderingsmidler, for eksempel sorbitol, sirup, metylcellulose, gelatin, hydroksetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel eller hydrogenerte spiselige fett, emulgeringsmidler, for
15 eksempel lecitin, sorbitan-monooleat eller akasie; ikke-vandige konstituenten (som kan omfatte spiselige oljer), for eksempel mandelolje, fraksjonert kokosnøttolje, oljeaktig estere så som estere av glycerin, propylenglykol eller etylalkohol; konserveringsmidler, for eksempel metyl- eller propyl-*p*-hydroksybenzoat eller sorbinsyre og om ønsket konvensjonelle
20 smakstilsetninger eller farvemidler. Orale preparater omfatter også konvensjonelle preparater med forsinket frigjøring, så som tabletter eller granuler som har et enterisk belegg.

For parenteral administrering blir flytende enhetsdose-former fremstilt inneholdende forbindelsen og en steril bærer. Forbindelsen, avhengig av
25 konstituenten og konsentrasjonen, kan være enten suspendert eller oppløst. Parenterale løsninger blir normalt fremstilt ved oppløsning av forbindelsen i en konstituent og filter-sterilisering før fylling i et egnet medisinglass eller ampulle og forsegling. Fordelaktig blir tilsetningsmidler så som et lokalbedøvelsesmiddel, konserveringsmidler og buffermidler også oppløst i konstituenten. For å
30 forbedre stabiliteten kan preparatet fryses etter fylling i medisinglasset og vannet fjernes under vakuum.

Parenterale suspensjoner blir fremstilt på i det vesentlige samme måte, bortsett fra at forbindelsen blir suspendert i konstituenten istedenfor å bli oppløst og sterilisert ved å bli utsatt for etylenoksyd før suspendering i den

sterile konstituent. Fordelaktig blir et overflateaktivt middel eller fuktemiddel inkludert i preparatet for å lette jevn fordeling av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Som det er vanlig praksis vil preparatene vanligvis følges av skrevne eller trykkede retningslinjer for anvendelse ved den aktuelle medisinske behandling.

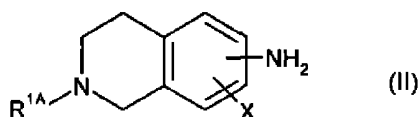
Følgelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse videre et farmasøytisk preparat for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av angst, mani, depresjon, paniske lidelser og/eller aggresjon, lidelser forbundet med subarachnoidal blødning eller nervesjokk, effektene forbundet med avvenning fra misbruk av stoffer så som kokain, nikotin, alkohol og benzodiazepiner, lidelser som kan behandles og/eller forhindres med antikonvulsive midler, så som epilepsi omfattende post-traumatisk epilepsi, Parkinson's sykdom, psykose, migrene, cerebral ischemi, Alzheimer's sykdom og andre degenerative sykdommer så som Huntingdon's chorea, schizofreni, obsessive kompulsive lidelser (OCD), nevrologiske defekter forbundet med AIDS, søvnforstyrrelser (omfattende døgnytmeforstyrrelser, søvnløshet & narkolepsi), tics (f.eks. Gilles de la Tourette's syndrom), traumatisk hjerneskade, tinnitus, nevralgi, spesielt trigeminusnevralgi, nevropatisk smerte, dental smerte, kreftsmerte, upassende nevronal aktivitet som resulterer i nevrodystesi ved sykdommer så som diabetes, multipel sklerose (MS) og motorisk nevron-sykdom, ataksi, muskelstivhet (spastisitet), temporomandibulær ledd-dysfunksjon og amyotrofisk lateralsklerose (ALS) som omfatter en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk godtagbart salt eller solvat derav og en farmasøytisk godtagbar bærer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes for behandling og/eller forebyggelse av angst, mani, depresjon, paniske lidelser og/eller aggresjon, lidelser forbundet med subarachnoidal blødning eller nervesjokk, effektene forbundet med avvenning fra misbruk av stoffer så som kokain, nikotin, alkohol og benzodiazepiner, lidelser som kan behandles og/eller forhindres med antikonvulsive midler, så som epilepsi omfattende post-traumatisk epilepsi, Parkinson's sykdom, psykose, migrene, cerebral ischemi, Alzheimer's sykdom og andre degenerative sykdommer så som Huntingdon's chorea, schizofreni, obsessive kompulsive lidelser (OCD), nevrologiske defekter forbundet med AIDS, søvnforstyrrelser (omfattende døgnytmeforstyrrelser,

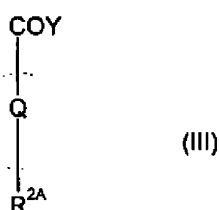
søvnløshet & narkolepsi), tics (f.eks. Gilles de la Tourette's syndrom), traumatisk hjerneskade, tinnitus, nevralgi, spesielt trigeminusnevralgi, nevropatisk smerte, dental smerte, kreftsmerte, upassende nevronal aktivitet som resulterer i nevrodystesi ved sykdommer så som diabetes, multippel sklerose (MS) og motorisk nevron-sykdom, ataksi, muskelstivhet (spastisitet), temporomandibulær ledd-dysfunksjon og amyotrofisk lateralsklerose (ALS) ved administrering til pasienten med behov for dette av en effektiv eller profylaktisk mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk godtagbart salt eller solvat derav.

- 10 Således tilveiebringes i et ytterligere aspekt av oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk godtagbart salt eller solvat derav, for fremstilling av et medikament for behandling og/eller forebygging av angst, mani, depresjon, paniske lidelser og/eller aggresjon, lidelser forbundet med subarachnoidal blødning eller nervesjokk, effektene forbundet med
- 15 avvenning fra misbruk av stoffer så som kokain, nikotin, alkohol og benzodiazepiner, lidelser som kan behandles og/eller forhindres med antikonvulsive midler, så som epilepsi omfattende post-traumatisk epilepsi, Parkinson's sykdom, psykose, migrene, cerebral ischæmi, Alzheimer's sykdom og andre degenerative sykdommer så som Huntingdon's chorea, schizofreni,
- 20 obsessive kompulsive lidelser (OCD), nevrologiske defekter forbundet med AIDS, søvnforstyrrelser (omfattende døgnytmeforstyrrelser, søvnløshet & narkolepsi), tics (f.eks. Gilles de la Tourette's syndrom), traumatisk hjerneskade, tinnitus, nevralgi, spesielt trigeminusnevralgi, nevropatisk smerte, dental smerte, kreftsmerte, upassende nevronal aktivitet som resulterer i nevrodystesi ved
- 25 sykdommer så som diabetes, multippel sklerose (MS) og motorisk nevron-sykdom, ataksi, muskelstivhet (spastisitet), temporomandibulær ledd-dysfunksjon og amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

- Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I), som omfatter omsetning av en forbindelse med
- 30 formel (II)



hvor R^{1A} er R^1 som definert for formel (I) eller en gruppe som kan omdannes til R^1 og X er som definert i krav 1, med en forbindelse med formel (III)



5

hvor Q er som definert i formel (I), Y er Cl eller OH og R^{2A} -grupper er uavhengig R^2 som definert for formel (I) eller grupper som kan omdannes til R^2 ,

og om nødvendig omdannelse av en R^{1A} - eller R^{2A} -gruppe til en R^1 - eller R^2 -gruppe,

10

omdannelse av én R^1 - eller R^2 -gruppe til en annen R^1 - eller R^2 -gruppe, omdannelse av et saltprodukt til den frie basen eller et annet farmasøytisk godtagbart salt eller omdannelse av et fritt base-produkt til et farmasøytisk godtagbart salt.

15

Omsetningen av en forbindelse med formel (III) som er et syreklorid ($Y=Cl$) vil føre direkte til hydrokloridsaltet. Egnede oppløsningsmidler omfatter etylacetat eller diklormetan, eventuelt i nærvær av en base så som trietylamin.

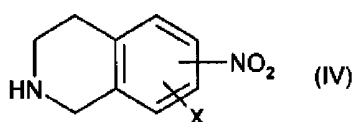
20

Når forbindelsen med formel (III) er en aromatisk syre ($Y=OH$), kan konvensjonelle betingelser for kondensering av slike syrer med aminer anvendes, for eksempel omsetning av komponentene i en blanding av (dimetylaminoethyl)-etyl-karbodiimid/hydroksybenzotriazol i et egnet oppløsningsmiddel så som dimetylformamid.

25

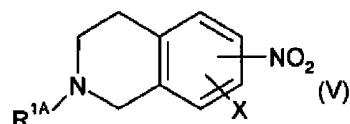
Omdannelser av en R^{1A} - eller R^{2A} -gruppe til en R^1 - eller R^2 -gruppe skjer typisk når en beskyttelsesgruppe er nødvendig under koblingsreaksjonen ovenfor eller under fremstilling av reaktantene ved metodene beskrevet nedenfor. Interomdannelse av én R^1 - eller R^2 -gruppe til en annen skjer typisk når én forbindelse med formel (I) blir anvendt som den umiddelbare forløper for en annen forbindelse med formel (I) eller når det er lettere å innføre en mer kompleks eller reaktiv substituent ved slutten av en syntese-sekvens.

Forbindelser med formel (II) hvor X er hydrogen kan fremstilles fra et nitro-tetrahydroisokinolin med formel (IV).



5

ved omsetning med en forbindelse $R^{1A}Z$ hvor Z er en utgående gruppe så som halogen, spesielt jod eller tosylat for å oppnå et mellomprodukt med formel (V)



10

som kan reduseres, for eksempel ved anvendelse av enten tinn (II)klorid og HCl eller hydrogen og en palladium/aktivert karbon-katalysator, hvilket gir et amino-tetrahydroisokinolin med formel (II).

Når den ønskede R^{1A} -gruppe er metyl, kan forbindelsen med formel (IV) også omsettes med maursyre og formaldehyd for å innføre N-metylgruppen.

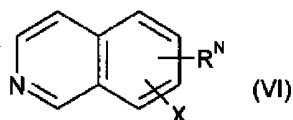
15

Nitro-tetrahydroisokinolinet med formel (IV) kan fremstilles ved hydrolyse av 2-trifluoracetyl-nitro-tetrahydroisokinolin oppnådd ved omsetning av et N-(nitrofenyl)etyl-trifluoracetamid og paraformaldehyd under sure betingelser ved anvendelse av metoden ifølge Stokker, Tet.Lett.,1996, **37**, 5453. N-(nitrofenyl)etyl-trifluoracetamider kan fremstilles fra lett tilgjengelige materialer ved omsetning av trifluoreddiksyreanhydrid med lutidin og nitrofenetylamin-hydroklorid, som illustrert i beskrivelsene nedenfor.

20

Forbindelser med formel (II) kan også fremstilles fra det tilsvarende amino-isokinolin (eller dets nitro-analog) med formel (VI)

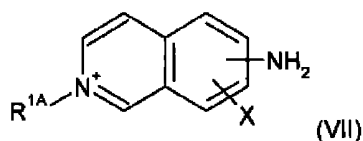
25



hvor R^N er NH_2 eller NO_2

ved omsetning med en forbindelse $R^{1A}Z$ hvor Z er en utgående gruppe så som halogen, spesielt jod eller tosylat for å oppnå et mellomprodukt med formel (VII)

5



som kan reduseres, for eksempel ved anvendelse av natrium-borhydrid eller hydrogenering, for eksempel ved anvendelse av hydrogen og en palladium/aktivert karbon-katalysator, hvilket gir et tetrahydroisokinolin med formel (II). Når forbindelsen med formel (VII) blir erstattet med et nitro-isokinolin, blir nitrogruppen omdannet til en aminogruppe i hydrogeneringstrinnet.

Når den ønskede R^1 er hydrogen, blir N i tetrahydroisokinolinet eller isokinolinet fortrinnsvis konvensjonelt beskyttet, før koblingstrinnet som danner karboksamidet med formel (I), for eksempel med *tert.*-butoksykarbonyl eller trifluoracetyl. Forbindelsen kan avbeskyttes under standard betingelser, for eksempel ved anvendelse av trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Amino/nitro-isokinoliner med formel (VI) og de anvendte reagensene er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles fra kommersielt tilgjengelige materialer ved anvendelse av konvensjonelle prosedyrer beskrevet i litteraturen.

Når substituenten X er forskjellig fra hydrogen kan den innføres under hvilken som helst av metodene ovenfor, for eksempel ved konvensjonell substitusjon av den aromatiske ring i forbindelsene med formel (IV), (V) eller (VII) eller kan være til stede på kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer som kan anvendes ved de ovenfor beskrevne prosedyrer. Mest hensiktsmessig blir substituenten X innført i en forbindelse med formel (II) hvor X er hydrogen. For eksempel kan X som halogen innføres *via* en aminogruppe ved anvendelse av Sandmeyer-kjemi som illustrert i beskrivelsene nedenfor.

30

Forbindelser med formel (III) kan fremstilles ved videre substitusjon av kommersielt tilgjengelige benzosyre- eller tiofenkarboksylsyre-derivater ved anvendelse av konvensjonelle prosedyrer eller ved oksydasjon av tilsvarende substituerte benzylalkoholer. Alternativt kan benzosyrer fremstilles fra tilsvarende substituerte fenoler, for eksempel ved dannelsen av acetatet, omdannelse til et acetofenon og deretter til den ønskede syre.

Når de ovenfor beskrevne mellomprodukter er nye forbindelser, utgjør de også del av foreliggende oppfinnelse.

Fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er videre illustrert av de følgende Mellomprodukter og Eksempler. Nytt av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er vist ved de Farmakologiske Data som følger etter eksemplene.

Mellomprodukt 1

N-2-(4-nitrofenyl)etyl-trifluoracetamid

En oppløsning av trifluoreddiksyreanhydrid (10,6 ml) i diklormetan (100 ml) ble satt dråpevis til en omrørt løsning av 2,6-lutidin (17,44 ml) og 4-nitrofenetylamin-hydroklorid (15,2 g; 75 mmol) ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved 25°C natten over under argon og deretter vasket med fortynnet sitronsyre (x2), saltvann og tørket over Na₂SO₄. Materialet i den organiske fasen ga tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff (19,04 g).

Mellomprodukt 2

7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoracetylisokinolin

Nitro-forbindelsen B1 (2,26 g; 9,15 mmol) og paraformaldehyd (0,45 g; 14,4 mmol) i eddiksyre (10 ml) og kons. H₂SO₄ (15 ml) ble omrørt ved 25°C i 20 timer i henhold til metoden ifølge G.E. Stokker., Tet. Lett., 1996, **37**, 5453. Opparbeidelse ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (2,17 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3,10 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,85 + 4,92 (2H, 2xs), 7,38 (1H, t), 8,10 (2H, m); m/z (EI): 274 (M⁺)

Mellomprodukt 3

7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Trifluoracetamidet B2 (17,22 g; 63 mmol) ble hydrolysert ved romtemperatur ved anvendelse av en oppløsning av kaliumkarbonat (46,6 g) i 10% vandig metanol (660 ml). Opparbeidelse med diklormetan ga tittelforbindelsen (11 g).

5

Mellomprodukt 4

2-metyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Aminet B3 (2,08 g; 11,7 mmol) ble behandlet med 88% maursyre (3,45 ml) og 37% vandig formaldehyd (5,88 ml) ved 80°C i 2 timer i henhold til metoden ifølge G.M. Carrera og D.S. Garvey, J. Het. Chem., 1992, **29**, 847. Alkalisering med 10% natriumhydroksyd fulgt av opparbeidelse med etylacetat ga en oransje gummi (2,3 g). Kromatografi på Kiesegel 60 i 0-3% metanol - etylacetat ga tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff (1,7 g).

10

m/z (CI): 193 (MH⁺).

15

Mellomprodukt 5

7-amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

7-nitro-forbindelsen B4 (0,25 g; 1,3 mmol) i metanol (40 ml) ble hydrogenert over 10% palladium på karbon (100 mg) ved atmosfærisk trykk natten over. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom en pute av Kieselguhr og inndamping i *vakuum* ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (213 mg).

20

m/z (CI): 163 (MH⁺)

25

Mellomprodukt 6

7-amino-2-(*t*-butyloksykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra forbindelsen ifølge Mellomprodukt B3 ved anvendelse av di-*t*-butyl dikarbonat i 10% vandig hydroksyd i dioksan ved 25°C fulgt av katalytisk hydrogenering i henhold til metoden beskrevet for B5.

30

Mellomprodukt 7

N-(2-*t*-butyloksykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid

5-klortiofen-2-karboksytsyre (214 mg; 1,3 mmol), etyldimetylaminopropyl karbodiimid (250 mg; 1,3 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (176 mg; 1,3 mmol) i tørr DMF (25 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. En oppløsning av N-boc-aminet B6 (300 mg; 1,21 mmol) i diklormetan (5 ml) ble tilsatt og blandingen ble holdt ved romtemperatur natten over. Opparbeidelse ga en rosa gummi som ble kromatografert på Kieselgel 60 i 30% etylacetat-heksan. Kombinasjon av passende fraksjoner ga tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (0,5 g). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 2,82 (2H, t), 3,65 (2H, t), 4,56 (2H, s), 6,95 og 7,37 (2H, ABq), 7,12 (1H, d), 7,28 (1H, s), 7,46 (1H, br).

10

Mellomprodukt 8

7-nitro-2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Nitro-forbindelsen B3 (1,55 g, 8,7 mmol) og propionaldehyd (2,52 g, 43,5 mmol) i 1,2-dikloretan (50 ml) ble behandlet med natrium-triacetoksyborhydrid (0,28 g, 13,1 mmol) og iseddik (0,6 ml, 9,0 mmol). Blandingen ble omrørt ved 25°C over weekenden og deretter fortynnet med diklormetan (50 ml). Blandingen ble vasket med mettet NaHCO_3 , tørket (Na_2SO_4) og inndampet i *vakuum*. Kromatografi på Kieselgel 60 i etylacetat ga tittelforbindelsen.

20 Mellomprodukt 9

7-amino-2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Nitro-forbindelsen B8 (0,73 g, 3,32 mmol) i etanol (100 ml) ble oppvarmet til 50°C og behandlet med en oppløsning av tinn(II)klorid (2,52 g, 13,27 mmol) i kons. HCl (10 ml) og omrøring ble fortsatt i 3 timer. Blandingen ble gjort basisk med 40% NaOH og produktet ekstrahert inn i diklormetan. Opparbeidelse og kromatografi på Kieselgel 60 i 10% metanol:diklormetan ga tittelforbindelsen som en viskøs, gul olje (0,26 g; 41%).
 m/z (API^+): 191 (MH^+ ; 80%).

30 Mellomprodukt 10

7-amino-2-*iso*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra B3 og aceton i 10% totalt utbytte ved anvendelse av en metode lignende den beskrevet i Mellomproduktene 8 og 9.

Mellomprodukt 11**7-amino-2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i 14% totalt utbytte fra B3 og acetaldehyd ved anvendelse av en metode lignende den beskrevet i Mellomproduktene 5 og 8.

Mellomprodukt 12**2-formyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- En blanding av eddiksyreanhydrid (1,4 ml) og maursyre (0,7 ml) ble omrørt ved 50°C i 15 min. Etter avkjøling til 0°C ble en oppløsning av B3 (1,78 g) og 4-dimetylaminopyridin (0,1 g) i diklormetan (30 ml) tilsatt og omrøring ble fortsatt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig kaliumkarbonat, vann, saltvann og tørket (MgSO₄). Inndamping *i vakuum* ga tittelforbindelsen (2,4 g).
- ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 3,0 (2H, m), 3,72(t) og 3,88 (t) (sammen 2H), 4,68 (t) og 4,80 (t) (sammen 2H), 7,28-7,40 (1H, m), 8,04 (2H, m), 8,22 (s) og 8,30 (s) (sammen 1H), m/z (API⁺): 207 (MH⁺; 80%).

Mellomprodukt 13**7-amino-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- Forbindelsen B12 (2,3 g) ble oppløst i etanol (50 ml) og ristet ved romtemperatur og 3,5 kg/cm² hydrogen i nærvær av en 5% Pd/C-katalysator (0,8 g). Filtrering og inndamping ga deretter tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (1,6 g).

- ¹H NMR (250 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,55(t) og 2,59(t) (sammen 2H), 3,56 (2H, t), 3,39 (s) og 3,41(s) (sammen 2H), 6,35-6,45 (2H, m), 6,79 (1H, d), 8,15 (s) og 8,18 (s) (sammen 1H), m/z(API⁺): 177 (MH⁺).

30

Mellomprodukt 14**2-(2-tert-butyldimetylsilyloksyetyl)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

7-nitro-tetrahydroisokinolin (5,0 g; 28,0 mmol) ble oppløst i DMF (150 ml). Denne løsningen ble behandlet med (2-brometoksy)-*tert*-butyl-dimetylsilan (12,0 ml; 56,0 mmol) og omrørt ved 80°C natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og oppløsningsmidlet ble fjernet *i vakuum*. Rensning ved kolonnekromatografi gjennom SiO₂, under eluering med 50% dietyleter/petroleter ga tittelforbindelsen (4,2 g, 44%).

¹H NMR (250 MHz; CDCl₃) δ: 0,00 (6H, s), 0,83 (9H, s), 2,66 (2H, t, J = 6 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6 Hz), 3,71 (2H, s), 3,77 (2H, t, J = 6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9, 2 Hz).

Mellomprodukt 15

7-amino-2-(2-*tert*-butyldimetylsilyloksyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

2-(2-*tert*-butyldimetylsilyloksyetyl) forbindelse B14 (2,88 g; 8,57 mmol) og 10% Pd/C (0,5 g, 60% pasta i vann) i metanol (100 ml) ble hydrogenert på en måte lignende den i Mellomprodukt 5, hvilket ga tittelforbindelsen (2,62 g).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 0,00 (6H, s), 0,83 (9H, s), 2,61 (2H, t, J = 6 Hz), 2,71 (4H, s, overlappende signaler), 3,55 (2H, s), 3,77 (2H, t, J = 6 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8 Hz).

Mellomprodukt 16

2-(2-*tert*-butyldimetylsilyloksyetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid

Trietylamin (0,112 ml; 0,81 mmol) og 3-brom-4-etoksybenzoylchlorid (193 mg; 0,73 mmol) ble oppløst i diklormetan (100 ml) med omrøring. Til denne blandingen ble satt forbindelsen fra B15 (204 mg; 0,67 mmol). Blandingen ble omrørt natten over og deretter inndampet *i vakuum*. Det resulterende residuum ble rensset ved kromatografi på silika med 10% metanol:diklormetan, hvilket ga tittelforbindelsen (123 mg; 35%).

¹H NMR (250 MHz; CDCl₃) δ: 0,0 (6H, s), 0,82 (9H, s), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz), 2,80 (2H, t, J = 5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 5 Hz), 2,95 (2H, t, J = 4 Hz), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, t, J = 6 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7 Hz), 6,84 (1H, d, J = 9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2 Hz).

Mellomprodukt 17**7-amino-2-(2-metoksyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- 5 ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ : 2,74 (6H, m), 3,38 (3H, s), 3,60 (4H, m), 3,20 - 3,70 (2H, br), 6,37 (1H, s), 6,50 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Mellomprodukt 18**5-jod-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- 10 Nitro-forbindelsen i Mellomprodukt 3 (750 mg; 3,9 mmol) og N-jodsuccinimid (1,13 g) i triflinsyre (5 ml) ble omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble hellet forsiktig i mettet NaHCO_3 og deretter ekstrahert inn i eter (2x). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vandig natriumtiosulfat og tørket (MgSO_4) og inndampning i *vakuum* ga et residuum. Kromatografi på Kieselgel
15 60 i 2% metanol - diklormetan ga tittelforbindelsen (650 mg).

Mellomprodukt 19**7-amino-5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- En oppløsning av nitro-forbindelsen B18 (650 mg, 2,14 mmol) i etanol (20
20 ml) ved 50°C ble behandlet med en oppløsning av tinn(II)klorid (1,42 g) i kons. HCl (3 ml). Den resulterende gule løsningen ble gjort basisk med 10% vandig natriumhydroksyd og produktet ble ekstrahert inn i diklormetan. "Flash"-kromatografi på Kieselgel 60 (5% metanol - diklormetan) ga tittelforbindelsen (428 mg; 73%).

25

Mellomprodukt 20**7-amino-5-jod-2-(tert-butoksykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

- Jodaminet B19 (580 mg, 2,12 mmol) i DMF (30 ml) ble behandlet med DMAP (20 mg) og di-tert-butyl-dikarbonat (466 mg, 2,13 mmol) og løsningen ble
30 omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet i *vakuum*. Kromatografi på Kieselgel 60 (2% metanol - diklormetan) ga tittelforbindelsen (745 mg; 94%).

Mellomprodukt 21**5,7-dinitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (1,0 g, 5,6 mmol) i kons. svovelsyre (3 ml) ble behandlet med kons. salpetersyre (1 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble avkjølt, gjort basisk med 40% vandig NaOH og opparbeidelse med diklormetan ga tittelforbindelsen (1,14g).

Mellomprodukt 22**5,7-dinitro-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

Aminet B21 (1,8 g) i maursyre (5 ml) og paraformaldehyd (7 ml) ble omsatt på lignende måte som i Mellomprodukt 2, hvilket ga tittelforbindelsen (1,74g, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,51 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,75 (2H, s), 8,16 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 8,66 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$); m/z (CI): 238,1 (MH^+ ; 100%).

Mellomprodukt 23**5-amino-7-nitro-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

Dinitro-forbindelsen B22 (1,7 g) ble redusert med tinn(II)klorid (5,42 g) på en måte lignende den i Mellomprodukt 19, hvilket ga tittelforbindelsen (0,6 g).

Mellomprodukt 24**5-trifluoracetyl-amino-7-nitro-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

Aminet B23 (0,5 g) i diklormetan (10 ml) og trietylamin (1,5 ekv.) ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (1,1 ekv.) og blandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Opparbeidelse med diklormetan fulgt av kromatografi på Kieselgel 60 i 3%-metanol:diklormetan ga tittelforbindelsen (0,7 g, 96%). m/z (CI): 304 (MH^+ ; 80%).

Mellomprodukt 25**7-amino-5-trifluoracetyl-amino-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin**

Nitro-forbindelsen B24 (0,7 g, 2,28 mmol) i etanol (20 ml) ble hydrogenert over 10% Pd/C (70 mg). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom Celite,

og inndamping i *vakuum* ga tittelforbindelsen som et blekt fast stoff (0,6 g, 93%).

Mellomprodukt 26

5 5-klor-7-nitro-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

5-amino-forbindelsen B23 (1,6 g, 7,7 mmol) i 5M HCl (25 ml) ved 0°C ble behandlet med en oppløsning av natriumnitritt (0,55 g, 8,0 mmol) i vann (3 ml) over 5 min. Den kalde løsningen ble deretter satt gradvis til en oppløsning av kobber(I)klorid (1,0 g, 10 mmol) i 5M HCl (25 ml). Blandingen ble omrørt ved 10 25°C i 30 min og deretter gjort basisk med 40% NaOH. Opparbeidelse med diklormetan (300 ml) fulgt av "flash" kromatografi på Kieselgel 60 (5% metanol:diklormetan) ga tittelforbindelsen (1,1 g, 62%) som et gult, fast stoff. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,32 (3H, s), 2,61 (2H, t), 2,79 (2H, t), 3,57 (2H, s), 7,96 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$).

15

Mellomprodukt 27

7-amino-5-klor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin

Nitro-forbindelsen B26 (0,80 g, 3,5 mmol) i etanol (70 ml) og kons. HCl (7 ml) ble oppvarmet til 50°C og tinn(II)klorid (2,66 g, 14 mmol) ble tilsatt. 20 Blandingen ble oppvarmet i 15 min og fikk avkjøles. Opparbeidelse lignende den beskrevet i Mellomprodukt 19 ga tittelforbindelsen som en gul olje (0,48 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,42 (3H, s), 2,64 (2H, m), 2,77 (2H, m), 3,45 (2H, d), 6,27 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$).

25 Fremstilling 1

3-brombenzyl-TBMS-eter

Til en oppløsning av 3-brombenzylalkohol (5,00 g, 0,027 mole) i diklormetan (30 ml) og Et_3N (4,2 ml, 0,03 mol) ble dråpevis satt en 1M løsning av *tert*-butyldimetylsilylchlorid i diklormetan (28,0 ml) dråpevis. Blandingen fikk omrøres 30 ved romtemperatur natten over, og deretter ble vann (30 ml) tilsatt. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og inndampet, hvilket ga en rød olje som ble renset ved "flash" kromatografi på silikagel ved anvendelse av 20% eter i heksan, hvilket ga en farveløs olje (8,0 g).

Fremstilling 2**3-pivaloylbenzylalkohol-TBDMS-eter**

- n-butyllitium (2,80 ml, 7,00 mmol, 2,5M i heksan) ble langsomt satt til en
 5 oppløsning av Fremstilling 1 TBDMS-eter (1,80 g, 6,0 mmol) i tørr THF (10 ml)
 over 5 min ved -78°C. Reaksjonsblandingen ble holdt under argon ved -78°C i
 1 time og N,O-dimetyl-hydroksy-pivaloylamid (0,86 g, 6,60 mmol) i THF (2 ml)
 ble tilsatt dråpevis med omrøring ved -78°C. Den resulterende blanding fikk
 omrøres ved -78°C i 2,5 timer, ble behandlet med NH₄Cl-løsning og fikk
 10 oppvarmes til romtemperatur. Blandingen ble ekstrahert med eter (2x50 ml), de
 samlede organiske lag ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*, hvilket ga
 tittelforbindelsen som en farveløs olje (1,75 g)
 m/z (API+): 307 (MH⁺; 8%).

15 **Fremstilling 3****3-pivaloylbenzylalkohol**

- Eteren fra Fremstilling 2 (1,47 g, 4,80 mmol) ble oppløst i metanol (25
 ml); kons. HCl (20 dråper) ble tilsatt og det hele fikk omrøres ved romtemperatur
 i 4 timer. Mettet NaHCO₃-løsning ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med
 20 eter (2x50 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, og inndamping
i vakuum ga tittelforbindelsen som en farveløs olje (0,80 g).
 m/z (API+): 193 (MH⁺; 17%).

Fremstilling 425 **3-pivaloylbenzoesyre**

- 3-pivaloylbenzylalkohol (0,80 g, 4,16 mmol) ble oppløst i dioksan (20 ml). En
 oppløsning av KOH (0,35 g, 6,30 mmol) i vann (5 ml) ble tilsatt fulgt av KMnO₄
 (1,45 g, 9,17 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over
 weekenden. Løsningen ble filtrert gjennom Celite og ekstrahert med eter. Den
 30 vandige fasen ble surgjort med fortynnet HCl og ekstrahert med eter (3x50 ml).
 Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*,
 hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,80 g).

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 7,55 (1H, t), 7,92 (1H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 8,20 (1H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 8,44 (1H, s).

Fremstilling 5

5 3-trifluoracetylbenzoesyre

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra dietyl-trifluoracetamid og 3-brombenzyl-TBDMS-eter ved anvendelse av en metode lignende den beskrevet i Fremstillingene 1, 2, 3 og 4.

m/z (API-): 217 (M-H^+ ; 20%).

10

Fremstilling 6

Metyl-3-klor-4-*iso*-propoksybenzoat

Metyl-3-klor-4-hydroksybenzoat (5 g, 26,8 mmol) i DMF (45 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (7,41 g, 53,6 mmol), 2-jodpropan (3,85 ml, 40,2 mmol) og deretter omrørt ved 25°C i 18 timer. Opparbeidelse med etylacetat ga tittelforbindelsen (6,1 g).

15

Fremstilling 7

3-klor-4-*iso*-propoksybenzoesyre

20 Metyl-3-klor-4-*iso*-propoksybenzoat (5,5 g, 24,1 mmol) ble hydrolysert ved anvendelse av 1M NaOH (36 ml) i metanol (80 ml). Ekstraksjon og opparbeidelse med etylacetat ga tittelforbindelsen (4,3 g).

^1H NMR (DMSO-D_6) δ : 1,33 (6H, d), 4,79 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,87 (2H, m).

25 Fremstilling 8

3-brom-4-etoksybenzoesyre

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-etoksybenzoesyre på en måte lignende den i Fremgangsmåte 1.

30 ^1H NMR (DMSO-D_6) δ : 1,45 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 4,26 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 7,26 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 7,98 (1H, dd, $J = 2, 9\text{ Hz}$), 8,12 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$)

Fremstilling 9**3-brom-4-etylbenzoesyre**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-etylbenzoesyre.

¹H NMR (DMSO-D₆) δ: 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 2,78 (2H, q, J = 7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz)

Fremstilling 10**3-cyano-4-iso-propylbenzoesyre**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-iso-propylbenzoesyre på samme måte som beskrevet i Fremgangsmåte 5.

¹H NMR (DMSO-D₆) δ: 1,07 (6H, d, J = 7 Hz), 3,13 (1H, m, overlappet), 7,48 (1H, d, J = 7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2 Hz).

Fremstilling 11**4-metoksy-3-trifluormetylbenzoesyre**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 3-brom-4-metoksybenzoesyre og kaliumtrifluoracetat på en måte lik den i Fremgangsmåtene 3 og 4.

¹H NMR (DMSO-D₆) δ: 3,78 (3H, s), 7,18 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 12,70 - 13,10 (1H, br, utskiftbar)

Fremstilling 12**4-metoksy-3-trifluormetylbenzoylchlorid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4-metoksy-3-trifluormetylbenzoesyre med oksalyklorid og DMF i kloroform ved romtemperatur [D. Levin, Chem. Br., 1977, 20] fulgt av inndamping i vakuum.

Fremstilling 13**Metyl-3-brom-4-iso-propoksybenzoat**

Metyl-3-brom-4-hydroksybenzoat (2,5 g, 10,8 mmol) i DMF (35 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (3,0 g, 21,6 mmol), 2-jodpropan (2,76, 21,6 mmol) og deretter omrørt ved 25°C i 48 timer. Opparbeidelse med etylacetat ga tittelforbindelsen (3,0 g).

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (6H, d, $J=7$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,66 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2$ Hz)

Fremstilling 14

5 Metyl-3-cyano-4-*iso*-propoksybenzoat

Metyl-3-brom-4-*iso*-propoksybenzoat (2,0 g, 7,3 mmol) og kobber(I)cyanid i N-metylpyrrolidon (50 ml) ble oppvarmet under kraftig tilbakeløp i 4 timer. Opparbeidelse med etylacetat ga tittelforbindelsen (1,0 g).

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1,56 (6H, d, $J=7$ Hz), 4,05 (3H, s), 4,88 (1H, m),
10 7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2$ Hz)

Fremstilling 15

Metyl-3,5-diklor-4-etoksybenzoat

Tittelforbindelsen ble fremstilt i 69% utbytte fra metyl-3,5-diklor-4-
15 hydroksybenzosyre og jodetan på en måte lignende den i Fremstilling 6.

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (3H, t, $J=7$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,96 (2H, s).

Fremstilling 16

20 3-metansulfonyl-4-*iso*-propylbenzosyre

3-klorosulfonyl-4-*iso*-propylbenzosyre (2,62 g, 10 mmol) [fremstilt fra 4-*iso*-propyl-benzosyre på en måte lignende den beskrevet i Fremgangsmåter 7 og 8] ble langsomt satt til en oppslemning av NaHCO_3 (2,52 g, 30 mmol) og Na_2SO_3 (1,26 g 10 mmol) i vann (9 ml) ved 75°C . Blandingen ble omrørt i 1time og
25 deretter behandlet med bromeddiksyre (2,08 g, 15 mmol) og NaOH (0,60 g, 15 mmol). Temperaturen ble hevet til 105°C og blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 24 timer. Blandingen ble avkjølt, surgjort til pH 1 og det resulterende, utfelte stoff oppsamlet, vasket og tørket, hvilket ga tittelforbindelsen (1,43 g, 59%).

30 ^1H NMR (250MHz, aceton- D_6) δ : 1,24 (6H, d, $J=7$ Hz), 3,13 (3H, s), 3,88 (1H, m), 7,72 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 7$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Fremstilling 17**4-metyl-3-metansulfonylbenzosyre**

Fremstilt i 30% totalt utbytte på en måte lignende den i Fremstilling 16.

- ¹H NMR (250MHz, aceton-D₆) δ: 2,57 (3H, s), 2,99 (3H, s), 7,39 (1H, d, J = 7 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2 Hz).

Fremstilling 18**4-etyl-3-metansulfonylbenzosyre**

Fremstilt i 44% totalt utbytte på en måte lignende den i Fremstilling 16.

- ¹H NMR (250MHz, aceton-D₆) δ: 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), (3H, s), 3,05 (2H, q, J = 7 Hz), 3,12 (3H, s), 7,57 (1H, d, J = 7 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2 Hz).

Fremstilling 19

- 3-metansulfonyl-4-metoksybenzosyre**

Fremstilt i 20% totalt utbytte på en måte lignende den i Fremstilling 16.

¹H NMR (250MHz, aceton-D₆) δ: 3,00 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 7 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2 Hz).

- Fremstilling 20**

4-etoksy-3-metansulfonylbenzosyre

Fremstilt i 20% totalt utbytte på en måte lignende den i Fremstilling 16.

- ¹H NMR (250MHz, aceton-D₆) δ: 1,44 (3H, t, J = 7 Hz), (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,35 (2H, q, J = 7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2 Hz).

Fremstilling 21**3-klor-4-etoksybenzosyre**

- ¹H NMR (DMSO-D₆) δ: 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7 Hz), 7,87 (2H, m).

Fremstilling 22**4-iso-propyloksy-3-trifluormetylbenzosyre**

- Metyl-3-brom-4-iso-propyloksybenzoat (828 mg; 3,03 mmol) i DMF (25 ml) ble behandlet med kalium-trifluoracetat (922 mg; 6,06 mmol), kobber (I) jodid (1,15 g; 6,06 mmol) og toluen (50 ml). Den resulterende blanding ble oppvarmet ved tilbakesløp i 1,5 time (Dean og Stark med fjerning av ca 50 ml destillat) fulgt av tilbakesløp i 18 timer og deretter avkjølt. Blandingen ble hellet i Et₂O (100 ml) og H₂O (100 ml). To-fase-blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 time og deretter filtrert gjennom Celite. De to faser ble separert, den vandige fasen ble videre ekstrahert med Et₂O (50 ml) og de organiske ekstrakter samlet, vasket med mettet, vandig Na₂S₂O₃, H₂O, mettet saltvann, tørket (MgSO₄) og inndampet *i vakuum*, hvilket ga en brun olje. Denne ble oppløst i MeOH (ca. 20 ml) og behandlet med 2M NaOH (2 ml; 4 mmol) og den resulterende løsning ble oppvarmet ved tilbakesløp i 3 timer. De flyktige stoffene ble fjernet *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom EtOAc og H₂O. Fasene ble separert, den vandige fasen surgjort til pH1 med 2M HCl i nærvær av EtOAc og fasene separert. Den vandige fasen ble videre ekstrahert med EtOAc, ekstraktene ble samlet, vasket med H₂O, mettet saltvann, tørket (MgSO₄) og inndampet til tørrhet *i vakuum*, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (671 mg; 89%).
- ¹H NMR (250MHz; (CD₃)₂CO) δ: 1,02 (6H, d, J = 6 Hz), 4,53 - 4,63 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,85 - 7,88 (2H, m); ^m/_z (API): 205,0 [M-Pr⁺].

Fremstilling 23**4-etyl-3-trifluormetylbenzosyre**

- Fremstilt som beskrevet i Fremstilling 22 fra metyl-4-etyl-3-brombenzoat (1,10 g; 4,52 mmol) og isolert som et hvitt, fast stoff (923 mg; 93%).
- ¹H NMR (250MHz; (CD₃)₂CO) δ: 0,98 (3H, t, J = 7 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,89 og 7,93 (1H, m), 7,96 (1H, br s);
- ^m/_z (API): 217,1 [M-H].

Fremstilling 24**4-*n*-propyloksy-3-trifluormetylbenzosyre**

Fremstilt som beskrevet i Fremstilling 22 fra metyl-3-brom-4-*n*-propyloksybenzoat (1,43 g; 5,23 mmol) og isolert som et hvitt, fast stoff (1,18 g; 91%).

^1H NMR (250MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 1,09 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,79 - 1,93 (2H, m), 4,26 (2H, t, $J = 6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,25 og 8,28 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz); m/z (API): 203,1 [M-CO₂H].

10 **Fremstilling 25****4-*t*-butyl-3-trifluormetylbenzosyre**

Fremstilt som beskrevet i Fremstilling 22 fra metyl-3-brom-4-*t*-butylbenzoat (2,46 g; 9,1 mmol) og isolert som et hvitt, fast stoff (1,55 g; 69%).

^1H NMR (250MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 1,42 (9H, s), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,09 - 8,13 (1H, m), 8,23 (1H, d, $J = 2$ Hz); m/z (API): 245,1 [M-H].

Fremstilling 26**4-oksokroman-6-karboksylsyre**

3-(4-karboksyfenoksy)propionsyre (2,5 g) [fremstilt i henhold til metoden ifølge J. Lichtenberger og R. Geyer. Bull. Soc. Chim. Fr., 1963 275] i kons. svovelsyre (20 ml) ble oppvarmet til 100°C i 4 timer og deretter helle i knust is. Det resulterende, utfelte stoff ble filtrert og tørket *i vakuum*, hvilket ga tittelforbindelsen (1,6 g).

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 2,99 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,77 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Fremstilling 27**3-brom-4-*iso*-propoksybenzosyre**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av en metode lignende den i Fremstilling 7.

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 1,29 (6H, d, $J = 7$ Hz), 4,77 (1H, sep, $J = 7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 2$ Hz), 12,92 (1H, brs).

Fremstilling 28**4-azidobenzosyre**

- Til en oppløsning av 4-aminobenzosyre (2,00 g, 14,00 mmol) i
- 5 trifluoreddiksyre (10 ml) ved 5°C, ble porsjonsvis tilsatt natriumnitritt (3,50 g) og blandingen fikk omrøres i 30 min. Natriumazid (3,79 g,) ble deretter tilsatt porsjonsvis og blandingen ble omrørt i ytterligere 30 min ved 0°C. Blandingene ble fortynnet med vann og et hvitt, fast stoff ble utfelt. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med kaldt vann og tørket, hvilket ga tittelforbindelsen (1,66 g,
- 10 73%).

Fremgangsmåte 1**5-brom-2,4-dimetoksybenzosyre**

- Til en oppløsning av 2,4-dimetoksybenzosyre (4,0 g, 0,022 mol) i
- 15 kloroform (60 ml) ble dråpevis satt brom (1,13 ml, 0,022 mol) i kloroform (20 ml). Etter omrøring natten over ved romtemperatur ble fellingen filtrert fra og tørket, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (2,87 g).

Fremgangsmåte 2

- 20 **5-brom-4-iso-propyl-2-metoksybenzosyre**

- Til en oppløsning av 2-metoksy-4-iso-propyl-benzosyre (7,0 g, 36,0 mmol) i kloroform (100 ml) ble dråpevis satt brom (1,86 ml) i kloroform (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Inndamping i *vakuum* ga en olje (9,27 g).
- 25 m/z (CI): 275, 273 (MH^+ ; 70%).

Fremgangsmåte 3**Metyl-5-brom-4-iso-propyl-2-metoksy-benzoat**

- 5-brom-4-iso-propyl-2-metoksybenzosyre (9,268 g 34,0 mmol) ble
- 30 oppløst i metanol (250 ml) og kons. H_2SO_4 (2 ml) tilsatt. Blandingene ble tilbakeløpskokt i 5 timer og konsentrert i *vakuum*. Gjenværende materiale ble tatt opp med etylacetat og vann og det organiske laget ble tørket ($MgSO_4$). Konsentrasjon i *vakuum* ga en olje, som ble renset ved Biotage

kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% eter i heksan, hvilket ga en olje (5,5 g).

Fremgangsmåte 4

5 2,4-dimetoksy-5-trifluormetylbenzosyre

2,4-dimetoksy-5-brombenzosyre-metylester (1,5 g; 5,4 mmol) i DMF (25 ml) og toluen (8 ml) under argon ble behandlet med kaliumtrifluoracetat (1,53 g; 10,1 mmol) og kobber(I)jodid (2,1 g, 10,9 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 170°C med fjerning av vann (Dean/Stark) og deretter ved 155°C natten over.

- 10 Blandingen fikk avkjøles, ble hellet i eter og vann og filtrert gjennom Kieselguhr. Det organiske laget ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert i *vakuum*, hvilket ga et brunt, fast stoff. Kromatografi på Kieselgel 60 med 1:1 eter/petrol ga et fast stoff (1,03 g) som ble hydrolysert i 1:1 metanolisk: vandig NaOH (50 ml) ved 50°C. Opparbeidelse ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (1 g).

15

Fremgangsmåte 5a

Metyl-2-metoksy-5-cyano-4-iso-propylbenzoat

Kobber(I)cyanid (550 mg, 6 mmol) ble satt til en oppløsning av metyl-2-metoksy-5-brom-4-iso-propylbenzoat (861 mg) i N-metyl-2-pyrrolidinon (30 ml).

- 20 Blandingen ble omrørt under argon og kokt under tilbakesløp i 4 timer. Blandingen ble avkjølt, hellet i overskudd av is/vann og etylacetat og filtrert. Den organiske fasen ble separert, vasket med vann, saltvann og tørket (MgSO_4). Inndamping ga et rått, brunt fast stoff som ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/n-heksan (1:4).

- 25 Produktet ble oppnådd som et hvitt, fast stoff (523 mg).

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,38 (1H, sep, $J=7\text{Hz}$), 3,89 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,91 (1H, s), 8,08 (1H, s); m/z (API^+): 234 (MH^+ , 30%).

Fremgangsmåte 5b

30 2-metoksy-5-cyano-4-iso-propylbenzosyre

2N NaOH (1,25 ml) ble satt til en oppløsning av metylesteren F5a (490 mg) i metanol (10 ml). Løsningen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Løsningen ble deretter fortynnet med vann, konsentrert i *vakuum* og vasket med

etylacetat. Den vandige fasen ble deretter surgjort med 2N HCl og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og inndampet til tørrhet, hvilket ga produktet som et hvitt, fast stoff (418 mg).

¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (6H, d, J=7Hz), 3,43 (1H, sep, J=7Hz), 4,14

5 (3H,s), 7,00 (1H, s), 8,41 (1H, s); ^{m/z} (API⁺): 220 (MH⁺, 100%).

Fremgangsmåte 6a

Etyl-2-etoksy-4-iso-propyl-5-cyanobenzoat

Etyl-2-etoksy-4-iso-propyl-5-brombenzoat (1,2 g, 3,8 mmol) ble behandlet med kobber(I)cyanid (682 mg, 7,6 mmol) i N-metyl-2-pyrrolidinon (40 ml) som beskrevet i Fremgangsmåte 5, hvilket ga tittelforbindelsen som en olje (400 mg).

¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ: 1,12 (6H, d, J=7Hz), 1,30 (3H, t, J=7Hz), 1,84 (3H, t, J=7Hz), 3,17 (1H, sep, J=7Hz), 3,99 (2H, q, J=9Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 6,69 (1H, s), 7,86 (1H, s); ^{m/z} (API⁺): 262 (MH⁺, 100%).

15

Fremgangsmåte 6b

2-etoksy-4-iso-propyl-5-cyanobenzosyre

Esteren F6a (370 mg, 1,41 mmol) ble oppløst i metanol (5 ml) og over en 24 timers periode ble 1N NaOH (2,1 ml, 2,1 mmol) tilsatt. Løsningen ble konsentrert under vakuum, fortynnet med vann og vasket med etylacetat. Den vandige fasen ble surgjort med 2N HCl og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med saltvann, tørket (Mg SO₄) og inndampet, hvilket ga tittelsyren (306 mg).

¹H NMR (250MHz CDCl₃) δ: 1,39 (3H, d, J=7Hz), 1,66 (3H, t, J=7Hz), 3,47 (1H, sep, J=7Hz), 4,46 (2H, q, J=7Hz), 7,03 (1H, s), 8,47 (1H, s); ^{m/z} (API⁺): 234 (MH⁺, 100%).

25

Fremgangsmåte 7

4-etoksy-2-metoksy-5-metylsulfonylbenzosyre

4-etoksy-2-metoksy-5-klorsulfonyl-benzosyre ble fremstilt i 49% utbytte ved anvendelse av metoden ifølge M.W. Harrold *et al.*, J. Med. Chem., 1989, 32

30

874. Denne ble anvendt i henhold til metoden ifølge R.W. Brun, J. Org. Chem., 1991, **56**, 4974, for tittelforbindelsen i 19% utbytte.

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 1,30 (3H, t), 3,10 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,24 (2H, q), 6,73 (1H, s), 8,07 (1H, s).

5

Fremgangsmåte 8

4-iso-propyl-2-metoksy-5-metylsulfonylbenzosyre

Denne ble fremstilt på lignende måte til metoden ifølge C. Hansch, B. Schmidhalter, F. Reiter, W. Saltonstall. J. Org. Chem., 1956, **21**, 265, hvilket ga mellomproduktet 5-klorosulfonyl-4-isopropyl-2-metoksybenzosyre som ble omdannet til tittelforbindelsen ved anvendelse av metoden ifølge Fremgangsmåte 7.

10

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 1,30 (6H, d), 3,21 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,26 (1H, s), 8,19 (1H, s).

15

Eksempel 1

N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid-monotrifluoracetat

N-boc-aminet B7 (0,48 g; 1,22 mmol) i diklormetan (25 ml) inneholdende trifluoreddiksyre (2 ml) ble holdt ved 25°C i 18 timer. Inndamping *i vakuum* fulgt av krystallisasjon av residuet fra etylacetat - eter ga tittelforbindelsen som gråhvite krystaller (0,46 g; 92%), sm.p. 153-5°C.

20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2,96 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,29 (2H, s), 7,23 (1H, d), 7,28 (1H, d, ABq), 7,51 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 7,90 (1H, d, ABq), 9,01 (2H, br, s), 10,33 (1H, s); m/z (CI): 293 (MH^+ ; 100%).

25

Eksempel 2

N-(2-metyl-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid

Forbindelsen i eksempel 1 (200 mg; 0,5 mmol), 98% maursyre (0,4 ml) og vandig formaldehyd (0,6 ml) ble behandlet i henhold til metoden ifølge Beskrivelse 4. Kromatografi på Kieselgel 60 i metanol - etylacetat fulgt av krystallisasjon fra etylacetat - eter ga tittelforbindelsen som et gråhvitt pulver, sm.p. 138-40°C.

30

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,54 (2H, s), 6,93 og 7,37 (2H, ABq), 7,07 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,63 (1H, br, s);
 m/z (CI): 307 (MH^+ ; 100%).

5

Eksempel 3

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)benzamid

N-metylaminet B5 i diklormetan (25 ml) inneholdende trietylamin (0,5 ml) ble behandlet med benzoylchlorid og blandingen ble holdt ved 25°C i 18 timer.

10 Normal opparbeidelse ga produktet som ble kromatografert på Kieselgel 60 ved gradient-eluering i etylacetat:heksan. Kombinasjon av passende fraksjoner ga tittelforbindelsen.

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,58 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,40 - 7,60 (4H, overlappende m), 7,75 (1H, br s), 7,87 (2H, m).

15

De følgende Eksempler ble fremstilt ved anvendelse av metoder lik fremgangsmåtene beskrevet tidligere.

20 Eksempel 4

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klorbenzamid

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 2,46 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,57 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,29 (1H, dd, overlappende med CHCl_3), 7,39 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,83 (2H, m).

25

Eksempel 5

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*t*-butylbenzamid

^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (9H, s), 2,44 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,55 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,29 (1H, dd overlappende med CHCl_3 signal),
 30 7,38 - 7,53 (3H, m, overlappende signaler), 7,75 - 7,90 (3H, m, overlappende signaler).

Eksempel 6**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-iso-propoksybenzamid**

- ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (6H, d), 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,58 (2H, s), 4,64 (1H, septet), 6,94 (2H, m), 7,09 (1H, d), 7,23 - 7,34 (1H, m, overlappende CHCl₃), 7,42 (1H, s), 7,70 (1H, br s), 7,81 (2H, m); m/z (CI): 325 (MH⁺, 100%).

Eksempel 7**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenoksybenzamid**

- ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,59 (2H, s), 7,00 - 7,50 (10H, overlappende m), 7,72 (1H, br s), 7,83 (2H, m).

Eksempel 8**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-nitrobenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,45 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,60 (2H, s), 7,10 (2H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 8,00 (2H, dd), 8,35 (2H, dd), 7,80 (1H, s). m/z (CI): 312 (MH⁺, 70%).

Eksempel 9

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenylbenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,45 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,60 (2H, s), 6,30 (1H, d), 6,50 (1H, dd), 6,90 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,60 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,05 (1H, s); m/z (CI): 343 (MH⁺; 90%).

- Eksempel 10**

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylbenzamid

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,43 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,60 (2H, s), 7,05 (1H, dd), 7,30 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,65 (3H, m). m/z (CI): 281 (MH⁺; 90%).

Eksempel 11**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluorbenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 2,75 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,65 (2H, s), 7,10 (1H, dd), 7,28 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,75 (1H, s); m/z (CI): 285 (MH⁺; 100%).

Eksempel 12**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyanobenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,60 (2H, s), 7,12 (1H, dd), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,65 (1H, dt), 7,80 (2H, m), 8,10 (1H, d), 8,15 (1H, s).
 m/z (CI): 292 (MH⁺).

Eksempel 13**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4-diklorbenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 2,80 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,70 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,00 (2H, m).
 m/z (CI): 335 (MH⁺).

Eksempel 14**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-jodbenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,58 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,60 og 7,85 (4H, ABq), 7,82 (1H, s).
 m/z (CI): 393 (MH⁺; 100%).

Eksempel 15**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-brombenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,60 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,64 og 7,74 (4H, ABq), 7,70 (1H, s).
 m/z (CI): 347, 345 (MH⁺; 100%).

Eksempel 16**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metylbenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,44 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,75 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,63
 5 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,28 og 7,78 (4H, ABq), 7,30 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,74
 (1H, m).
 m/z (CI): 281,2 (MH⁺; 100%).

Eksempel 17**10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-nitrobenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,61 (2H, s), 7,13
 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,42 (1H, s), 7,71 (1H, t), 8,00 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,40
 (1H, d), 8,70 (1H, t); m/z (CI): 312,1 (MH⁺; 100%).

15 Eksempel 18**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etoksybenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,61
 (2H, s), 4,11 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,30 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,82
 (2H, d), 8,10 (3H, m); m/z (CI): 311,2 (MH⁺; 100%).

20

Eksempel 19**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-butylbenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t), 1,25 - 1,48 (2H, m), 1,52 - 1,70 (2H, m), 2,51
 (3H, s), 2,66 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,69 (2H, s), 7,12 (1H, d), 7,20
 25 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,32 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,78 (2H, d), 7,93 (1H, d); m/z
 (CI): 323,2 (MH⁺; 100%).

Eksempel 20**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-acetoksybenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,33 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,61 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,23 (1H, m), 7,32 - 7,45 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, s); m/z (CI): 325,2 (MH⁺; 100%).

Eksempel 21**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-trifluormetylbenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 2,73 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,62 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,63 (1H, t), 7,75 - 7,91 (2H, m), 8,07 (1H, t), 8,12 (1H, s).

m/z (CI): 335,1 (MH⁺; 100%)

Eksempel 22**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,4-difluorbenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,61 (2H, s), 6,95 (1H, m), 7,00 - 7,18 (2H, m), 7,32 (1H, dd), 7,44 (1H, s), 8,14 - 8,36 (2H, m).

m/z (CI): 303,1 (MH⁺; 100%).

Eksempel 23**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4-dimetoksybenzamid**

m/z (CI): 327,2 (MH⁺; 100%).

Eksempel 24**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-fluor-4-trifluormetylbenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,61 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,45 (2H, s), 7,50 (1H, s), 7,59 (1H, d), 8,20 - 8,40 (2H, br m).

m/z (CI): 353,1 (MH⁺; 100%).

Eksempel 25**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-klor-3-nitrobenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s), 2,72 (2H, t), 2,94 (2H, t), 3,60 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,95 - 8,13 (2H, br m), 8,38 (1H, d).

m/z (CI): 348 (MH^+ ; 33%), 346,1 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 26**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-di-trifluormetylbenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 2,78 (2H, t), 2,94 (2H, t), 3,66 (2H, s), 7,14 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,94 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,32 (2H, s).

m/z (CI): 403,1 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 27**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,4-diklor-5-fluorbenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,60 (2H, s), 7,11 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,90 (1H, brs).

m/z (CI): 353,0 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 28**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluor-5-trifluormetylbenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,49 (3H, s), 2,73 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,62 (2H, s), 7,13 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,02 (1H, s).

m/z (CI): 353,1 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 29**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-metoksybenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,60 (2H, s), 3,97 (3H, s), 6,96 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,29 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,84 (1H, dd), 8,02 (1H, s), 8,05 (1H, d); m/z (CI): 377, 375 (MH^+ ; 30%).

5 Eksempel 30

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4,5-trimetoksybenzamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,42 (3H, s), 2,66 (2H, t), 2,88 (2H, t), 3,55 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,86 (6H, s), 7,00 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,94 (1H, s); m/z (CI): 357,2 (MH^+ ; 100%).

10

Eksempel 31

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-trifluormetoksybenzamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,60 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,25 (1H, m), 7,32 (2H, d), 7,40 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,90 (2H, d);

15 m/z (CI): 351,1 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 32

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-pivaloylbenzamid-hydroklorid

20 Syren i Fremstilling 5 (200 mg, 1,0 mmol) og oksalyklorid (140 mg, 1,1 mmol) i diklormetan (10 ml) inneholdende DMF (5 dråper) ble omrørt ved 25°C i 1 time og deretter inndampet til tørrhet i *vakuum*. Residuet i diklormetan ble behandlet med aminet B5 (162 mg, 1,0 mmol) og holdt ved 25°C natten over. Opparbeidelse lignende den i Eksempel 2 ga tittelforbindelsen (110 mg), sm.p.

25 197 - 201°C (fra metanol:eter).

^1H NMR (fri base; 250 MHz; CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 2,45 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,55 (2H, s), 7,08 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,49 (1H, t), 7,83 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,14 (1H, s); m/z (CI): 351,2 (MH^+ ; 100%).

30

Eksempel 33**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-iso-propoksybenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,42 (6H, d, J = 6 Hz), 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6 Hz),
 5 2,91 (2H, t, J = 6 Hz), 3,60 (2H, s), 4,67 (1H, dt, J = 6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 2 og 9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2 Hz).

Eksempel 34

- 10 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-acetoksybenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,34 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6 Hz), 3,62 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 8 Hz), 7,21 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,88 (2H, m); *m/z* (CI): 325 (MH⁺; 100%)

- 15 **Eksempel 35**

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-cyklopentyloksiybenzamid

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,56 - 1,68 (2H, bm), 1,74 - 1,97 (6H, bm), 2,61 (3H, s),
 2,95 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,81 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 6,85 (2H, m), 6,93 (2H, d, J = 8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz); *m/z* (CI): 349
 20 (MH⁺; 20%)

Eksempel 36**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-cyklopropyl-metoksybenzamid**

- 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,36 (2H, m), 0,66 (2H, m), 1,28 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6 Hz), 3,51 (2H, s), 3,86 (2H, m), 6,34 (1H, d, J = 2 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 6,92 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 7,82 (1H, m), 8,00 (1H, m); *m/z* (CI): 337 (MH⁺; 100%).

- 30 **Eksempel 37**

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-metoksybenzamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,59 (2H, s), 4,02 (3H, s), 7,09 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,10 (2H, m); m/z (CI): 322 (MH^+ ; 100%)

5 Eksempel 38

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-naftamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 2,75 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,94 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,65 (2H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,56 - 7,22 (3H, bm), 7,88 - 8,07 (4H, bm), 8,38 (1H, s); m/z (CI): 317

10 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 39

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-methybenzamid

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (6H, bs), 2,71 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,60 (2H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,23 - 7,39 (2H, bm), 7,42 (1H, s), 7,70 (2H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 8,02 (1H, d, $J = 2$ Hz); m/z (CI): 359, 361 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 40

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-naftalen-1-karboksamid

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 2,75 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,66 (2H, s), 7,12 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 - 7,70 (5H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,90 (1H, m), 7,96 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8$ Hz).

m/z (API^+): 317,2 (MH^+ ; 100%).

25

Eksempel 41

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-metoksybenzamid

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,59 (2H, s), 3,97 (3H, s), 6,99 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,79 (2H, m), 7,90 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Eksempel 42**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*tert*-butoksybenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6 Hz), 3,61 (2H, s), 7,03 - 7,12 (3H, b m), 7,30 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2 Hz), 7,68 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz); m/z (CI): 339 (MH⁺; 100%).

Eksempel 43**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-propoksybenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J = 7 Hz), 1,83 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,19 (2H, m), 3,44 (2H, t, J = 7 Hz), 3,61 (2H, s), 3,87 (2H, m), 4,40 (2H, s), 6,93 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,51 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,61 (1H, d), 7,92 (2H, d), 8,39 (1H, s).

Eksempel 44

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J = 7 Hz), 1,83 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,19 (2H, m), 3,44 (2H, t, J = 7 Hz), 3,61 (2H, s), 3,87 (2H, m), 4,40 (2H, s), 6,93 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,51 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,61 (1H, d), 7,92 (2H, d), 8,39 (1H, s); m/z (CI): 308 (MH⁺; 65%).

Eksempel 45**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)benzotiazol-6-karboksamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 2,72 (2H, t, J = 6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6 Hz), 3,62 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2 Hz), 7,88 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 9,15 (1H, s); m/z (CI): 322 (MH⁺; 100%).

Eksempel 46**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-karboksamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6 Hz), 3,27 (2H, t, J = 9 Hz), 3,62 (2H, s), 4,66 (2H, t, J = 9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, m).

m/z (Cl): 309 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 47

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metylbenzimidazol-5-

5 karboksamid

1H NMR (d_4MeOH) δ : 2,51 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,96 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,69 (2H, s), 7,14 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,47 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 8,10 (1H, s); m/z (Cl): 321 (MH^+ ; 100%).

10 Eksempel 48

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-iso-propoksybenzamid

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,42 (6H, d, $J = 6$ Hz), 2,49 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,63 (2H, s), 4,67 (1H, kintet, $J = 6$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,40 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,67 - 7,81 (2H, bm), 7,88 (1H, d, $J = 2$ Hz); m/z (Cl): 359 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 49

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,51 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,49 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,62 (2H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 2$ og 9 Hz), 8,05 (1H, d, $J = 2$ Hz); m/z (Cl): 389, 391 (MH^+ ; 100%)

25

Eksempel 50

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-etoksybenzamid

30 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,51 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,49 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,62 (2H, s), 4,18 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,76 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J = 2$ Hz); m/z (Cl): 345 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 51**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid**

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s), 2,72 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,60 (2H, s), 3,98 (3H, s), 7,09 (2H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,41 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,83 (1H, s), 8,07 (2H, m); m/z (CI): 365 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 52

- 10 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-metoksybenzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,57 (2H, s), 3,96 (3H, s), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,34 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,81 (2H, s), 7,89 (1H, s); m/z (CI): 365 (MH^+ ; 100%)

- 15 **Eksempel 53**

N-(2-metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-etoksybenzamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,49 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,56 (2H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,32 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,86 (1H, s); m/z (CI):

- 20 379 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 54**N-(2-metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-iso-propoksybenzamid**

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (6H, d, $J = 6$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,59 (2H, s), 4,72 (1H, kintet, $J = 6$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 2$ og 8 Hz), 7,36 (1H, s), 7,76 (d, $J = 2$ Hz), 7,80 (2H, s). m/z (CI): 393 (MH^+ , 100%)

- 30 **Eksempel 55**

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonylbenzamid

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6 Hz), 3,12 (3H, s), 3,60 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,73 (1H, t, J = 8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8 Hz), 8,40 (1H, s); m/z (Cl): 345 (MH⁺; 100%)

5

Eksempel 56

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-tert-butylbenzamid

En oppløsning av aminet B5 (162 mg; 1,0 mmol) og 3-brom-4-tert-butylbenzosyre (257 mg; 1,0 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (7 ml), ble behandlet med 1-hydroksybenzotriazol (135 mg; 1,0 mmol) og 1-(3-

dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid (192 mg; 1,0 mmol) ved 25°C. Blandingen ble ristet i 48 timer før produktet ble ekstrahert i diklormetan og vasket med 10% vandig NaHCO₃, vann og til slutt saltvann. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄ og inndampet i *vakuum*, hvilket ga 373 mg av tittelforbindelsen i 93% utbytte.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6 Hz), 3,60 (2H, s), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2 og 8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 2 Hz).

Eksempel 57

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-brom-5-metoksybenzamid

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6 Hz), 3,61 (2H, s), 3,83 (3H, s), 6,88 (1H, dd), 7,11 (1H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d), 7,31 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,44 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,71 (1H, s); m/z (API⁺): 375,0 (MH⁺; 100%)

Eksempel 58

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fluor-3-metoksybenzamid-hydroklorid

¹H NMR (fri base CDCl₃) δ: 2,53 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 6 Hz), 2,97 (2H, t, J = 6 Hz), 3,63 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,16 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 7,21 (1H, d), 7,32 -

30

7,50 (3H, m), 7,64 (1H, dd, $J = 6$, 2 Hz), 8,00 (1H, brs); m/z (API+): 315,1 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 59

- 5 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-1-metylpyrazol-4-karboksamid**
 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,30 (3H, s), 2,53 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,78 (3H, s), 6,91 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,11 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,20 (1H, brs), 7,46 (1H, br), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s); m/z (API+): 271 (MH^+ ; 100%)

10 **Eksempel 60**

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-trifluormetylpyrazol-3-karboksamid

1H NMR (250 MHz, D_6 DMSO) δ : 2,41 (3H, s), 2,81 - 2,85 (4H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,46 (2H, m), 8,64 (1H, s); m/z (API+): 325 (MH^+ ; 100%)

15

Eksempel 61

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metyltiazol-4-karboksamid

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,47 (3H, s), 2,67 - 2,76 (5H, m), 2,89 (2H, m), 3,60 (2H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 8$, 2 Hz), 7,49 (1H, brs), 8,02 (1H, br), 9,12 (1H, br); m/z (API+): 288 (MH^+ ; 100%)

20

Eksempel 62

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid

- 25 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,46 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,68 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,58 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8$, 2 Hz), 7,41 (1H, brs), 8,47 (1H, brs); m/z (API+): 272 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 63

- 30 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-tert-butylisoksazol-3-karboksamid**

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 2,46 (3H, s), 2,66 - 2,71 (2H, m), 2,89 (2H, m), 3,59 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30 (2H, brd, J = 8 Hz), 7,41 (1H, brs), 8,43 (1H, brs); m/z (API+): 314 (MH^+ ; 100%)

5 Eksempel 64

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metoksyisoksazol-5-karboksamid-hydroklorid

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : *bl.a.* 2,81 (3H, brs), 3,88 (3H, s), 7,00 (1H, s), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (2H, m); m/z (API+): 288 (MH^+ ; 100%)

10

Eksempel 65

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)indol-2-karboksamid.

B5 ble omdannet til tittelforbindelsen ved omsetning med indol-2-karboksytsyre, på lignende måte som metoden ifølge Beskrivelse 7.

15 ^1H NMR (D_6 DMSO) δ : 2,84 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 6 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6 Hz), 3,97 (2H, s), 5,01 (1H, m), 7,53 (2H, m), 7,70 (2H, m), 8,08 (4H, m), 9,90 (1H, brs).
 m/z (API+): 306 (MH^+ ; 100%)

20 Eksempel 66

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-iso-propylbenzamid-hydroklorid

^1H NMR (fri base, CDCl_3) δ : 1,26 (6H, d, J = 7 Hz), 2,48 (3H, s), 2,75 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,41 (1H, sep, J = 7 Hz), 3,62 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,37 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,90 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API+): 387, 389 (MH^+ ; 100%)

25

Eksempel 67

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-iso-propylbenzamid-hydroklorid

30

^1H NMR (fri base, CDCl_3) δ : 1,25 (6H, d, $J = 7$ Hz), 2,37 (3H, s), 2,60 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,45 (1H, sep, $J = 7$ Hz), 3,62 (2H, s), 7,00 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,25 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,97 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,10 (1H, brs);

5 m/z (API+): 334 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 68

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluor-4-metoksybenzamid

10 ^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s), 2,73 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,61 (2H, s), 3,96 (3H, s), 7,05 (2H, m), 7,30 (1H, dd, $J = 6, 2$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,80 (1H, d); m/z (API+): 315,2 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 69

15 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*n*-propoksybenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,92 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,58 (2H, s), 4,10 (2H, , $J = 8$ Hz), 7,02 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,33 (1H, dd, $J = 6, 2$ Hz), 7,38 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,08 (2H, m);

20 m/z (API+): 350,2 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 70

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-etoksybenzamid

25 ^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 1,53 (3H, t, $J = 8$ Hz), 2,49 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,62 (2H, s), 4,23 (2H, q, $J = 8$ Hz), 7,04 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,32 (1H, dd, $J = 6, 2$ Hz), 7,40 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,09 (2H, m); m/z (API+): 336,2 (MH^+ ; 100%)

Eksempel 71

30 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*n*-propoksybenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, J = 8 Hz), 1,90 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6 Hz), 3,58 (2H, s), 4,05 (2H, t, J = 8 Hz), 6,93 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,30 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 8,05 (1H, d); m/z (API+): 403,1 (MH^+ ; 90%)

5

Eksempel 72**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 8 Hz), 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 6 Hz), 2,82 (2H, q, J = 8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6 Hz), 3,59 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,28 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 7,34 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,74 (2H, dd), 8,03 (1H, s); m/z (API+): 373,1 (MH^+ ; 100%)

10

Eksempel 73**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-jod-4-metoksybenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 2,50 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6 Hz), 3,64 (2H, s), 3,94 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,34 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 7,38 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,12 (1H, s), 8,29 (1H, d); m/z (API+): 423,0 (MH^+ ; 100%)

15

20 **Eksempel 74****N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-iso-propoksy-3-trifluormetylbenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 1,39 (6H, d, J = 8 Hz), 2,48 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6 Hz), 3,54 (2H, s), 4,72 (1H, m), 7,06 (2H, t), 7,30 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 7,37 (1H, s), 8,03 (3H, m); m/z (API+): 393,2 (MH^+ ; 100%)

25

Eksempel 75**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-klor-3-metoksybenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6 Hz), 3,59 (2H, s), 3,98 (3H, s), 7,11 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,30 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,75 (1H, s); m/z (API+): 331,1 (MH^+ ; 100%)

30

Eksempel 76**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-propoksy-3-trifluormetylbenzamid**

- ¹H NMR (250 MHz CDCl₃) δ: 1,08 (3H, t, J = 8 Hz), 1,86 (2H, m), 2,46 (3H, s),
 5 2,70 (2H, t, J = 6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6 Hz), 3,58 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8 Hz),
 7,07 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 6, 2 Hz), 7,41 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,03 (1H, d),
 8,07 (1H, s);
 m/z (API+): 393,2 (MH⁺; 100%)

10 **Eksempel 77****N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*tert*-butylbenzamidhydroklorid**

- ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ: *bl.a.* 1,68 (9H, s), 7,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,77
 (3H, m), 8,00 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2 Hz);
 15 m/z (API+): 357 (MH⁺; 100%)

Eksempel 78**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksybenzamidhydroklorid.**

- 20 B5 ble omdannet til tittelforbindelsen i 95% utbytte ved omsetning med 4-metoksybenzoylchlorid på en måte lignende den beskrevet i Eksempel 3.

¹H NMR (D₂O) δ: 3,13 (3H, s), 3,25 (2H, brs), 3,68 (2H, brs), 3,96 (3H, s), 4,48
 (2H, brs), 7,15 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,90 (2H, d, J = 9 Hz).

25 **Eksempel 79****N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fluor-3-metylbenzamidhydroklorid**

- ¹H NMR (fri base CDCl₃) δ: 2,34 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 6 Hz),
 2,90 (2H, t, J = 6 Hz), 3,58 (2H, s), 7,08 (2H, m), 7,30 (1H, dd), 7,40 (1H, d,),
 30 7,60 - 7,80 (2H, m), 7,74 (1H, s); m/z (API+): 299,2 (MH⁺; 100%)

Eksempel 80**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-iso-propylbenzamid**

¹H NMR (fri base 250 MHz CDCl₃) δ: 1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 2,59 (3H, s), 2,82 (2H, m), 3,03 (2H, m), 3,58 (1H, sep, J = 7 Hz), 3,71 (2H, s), 7,23 (1H, d, J = 8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,53 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 2 Hz);

m/z (API+): 343, 345 (MH⁺; 100, 50%)

Eksempel 81

10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-etylbenzamid-hydroklorid

¹H NMR (fri base 250 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 8 Hz), 2,43 (3H, s), 2,66 (2H, m), 2,90 (4H, m), 3,55 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,36 (1H, brs), 7,44 (1H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, brs), 8,00 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API+): 320 (MH⁺; 100%)

Eksempel 82

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-iso-propyl-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid

20 ¹H NMR (fri base 250 MHz, CDCl₃) δ: bl.a. 1,38 (6H, d, J = 6 Hz), 2,32 (3H, s), 2,57 (2H, m), 2,76 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,45 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, brd, J = 8 Hz), 7,26 (1H, brs), 7,43 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, brs), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, brs); m/z (API+): 377 (MH⁺; 100%)

25 Eksempel 83

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etyl-3-trifluormetylbenzamid-hydroklorid

30 ¹H NMR (fri base 250 MHz, CDCl₃) δ: bl.a. 1,25 (3H, t, J = 8 Hz), 2,46 (3H, s), 2,68 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,58 (2H, brs), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz), 7,40 (1H, brs), 7,78 (1H, brs), 7,97 (1H, dd), 8,08 (1H, brs); m/z (API-): 361 (MH⁻; 100%)

Eksempel 84**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-iso-propoksy-benzamid-hydroklorid**

- 5 ^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 1,45 (6H, d, $J = 8$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,59 (2H, s), 4,75 (1H, m), 7,04 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,29 (1H, dd, $J = 6, 2$ Hz), 7,37 (1H, d), 7,71 (1H, s), 8,05 (2H, m); m/z (API $^+$): 350,2 (MH $^+$; 100%)

10 **Eksempel 85****N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid**

^1H NMR (250 MHz CDCl_3) δ : 2,65 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,00 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,17 (1H, dd, $J = 6, 2$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,93 (2H, m); m/z (API $^+$): 351,1 (MH $^+$; 100%)

15

Eksempel 86**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metyl-3-metylsulfonylbenzamid**

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s), 2,71 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,92 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,15 (3H, s), 3,61 (2H, s), 7,13 (2H, d), 7,35 (1H, dd), 7,43 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 8,45 (1H, d); m/z (API $^+$): 359,2 (MH $^+$; 100%)
- 20

Eksempel 87

- 25 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etyl-3-metylsulfonylbenzamid**

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,49 (3H, t, $J = 8$ Hz), 2,59 (3H, s), 2,81 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,03 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,27 (5H, m), 3,71 (2H, s), 7,23 (2H, d), 7,46 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,29 (1H, dd), 8,55 (1H, d); m/z (API $^+$): 373,2 (MH $^+$; 100%)
- 30

Eksempel 88**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonyl-4-iso-propylbenzamid**

- ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,27 (6H, d, J = 8 Hz), 2,37 (3H, s), 2,60 (2H, t, J = 7 Hz),
 5 2,81 (2H, t, J = 7 Hz), 3,06 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,85 (1H, m), 7,00 (2H, d), 7,26
 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,57 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d);
 m/z (API⁺): 387,2 (MH⁺; 100%)

Eksempel 89

- 10 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonyl-4-metoksybenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,31 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7 Hz),
 3,09 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,87 (3H, s), 6,95 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,21 (1H, d),
 8,08 (2H, m), 8,23 (1H, d); m/z (API⁺): 375,2 (MH⁺; 75%)

15

Eksempel 90**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-trifluoracetylbenzamid-hydroklorid**

- ¹H NMR (fri base CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 2,46 (3H, s) 2,77 (2H, t, J = 6 Hz),
 20 2,94 (2H, t, J = 6 Hz), 3,63 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 6 Hz),
 7,54 (1H, t, J = 6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6 Hz); 8,20 (1H, s);
 m/z (API⁺): 363,2 (MH⁺; 60%)

Eksempel 91

- 25 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-pentafluoretyl-benzamid-hydroklorid**

- ¹H NMR (fri base 250 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,90 (2H, m),
 3,59 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,10 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,39 (1H,
 brs), 7,73 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J = 2 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 9, 2 Hz); m/z
 30 (API⁺): 415 (MH⁺; 100%)

Eksempel 92**N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,62 (2H, m),
 2,47 (2H, t, J = 8 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6 Hz), 3,61 (2H, s),
 5 4,17 (2H, q, J = 7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1H,
 dd, J = 8, 2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2 Hz), 7,72 (1H, brs), 7,79 (1H, dd, J = 9, 2
 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2 Hz).

m/z (API⁺): 417, 419 (MH⁺; 95%)

10 **Eksempel 93****N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,61 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 8 Hz),
 2,73 (2H, t, J = 6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6 Hz), 3,62 (2H, s), 3,98 (3H, s), 7,08 (2H,
 15 m), 7,30 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,76 (1H, brs), 8,05 (2H, m); *m/z*
 (API⁺): 393 (MH⁺; 100%)

Eksempel 9420 **N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-iso-propoksybenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (6H, d, J = 6 Hz), 1,62 (2H, m),
 2,48 (2H, t, J = 8 Hz), 2,73 (2H, t, J = 6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6 Hz), 3,63 (2H, s),
 4,66 (1H, sept., J = 6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26
 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,65 (1H, brs), 7,73 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7,87
 25 (1H, d, J = 2 Hz).

m/z (API⁺): 387 (MH⁺; 90%)

Eksempel 9530 **N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-iso-butylbenzamid-hydroklorid**

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : *bl.a.* 0,95 (6H, d, J = 7 Hz), 1,99 (1H, sep, J = 7 Hz), 2,77 (2H, brs), 7,26 (1H, d, J = 8 Hz), 7,65 (3H, m), 8,21 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8 Hz); m/z (API $^+$): 348 (MH $^+$; 100%)

5 **Eksempel 96**

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-iso-butyl-3-trifluormetyl-benzamid-hydroklorid

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : *bl.a.* 1,01 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,09 (1H, sep, J = 6,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75 (3H, m), 8,32 (1H, d, J = 8 Hz);

10 m/z (API $^+$): 391 (MH $^+$; 100%)

Eksempel 97

N-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7 Hz), 2,76 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,64 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 2 Hz), 7,79 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API $^+$): 403, 405 (MH $^+$; 65%)

Eksempel 98

20 **N-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-benzamid**

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7 Hz), 2,80 (2H, d, J = 6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6 Hz), 3,67 (2H, s), 3,97 (3H, s), 7,07 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,89 (1H, brs), 8,06 (2H, m); m/z (API $^+$): 379 (MH $^+$; 100%)

Eksempel 99

N-(2-iso-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,13 (6H, d, J = 7 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,84 (5H, m), 3,71 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,25 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 2 Hz), 7,78 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 2 Hz).

m/z (API⁺): 419 (MH⁺; 90%)

Eksempel 100

**N-(2-*iso*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-
benzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,13 (6H, d, J = 7 Hz), 2,84 (5H, m), 3,72 (2H, s), 3,97 (3H, s), 7,07 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 2 Hz), 7,83 (1H, brs), 8,04 (2H, m)

m/z (API⁺): 393 (MH⁺; 100%)

Eksempel 101

**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etoksy-3-metylsulfonyl-
benzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,52 (3H, t, J = 8 Hz), 2,46 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 7 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7 Hz), 3,26 (3H, s), 3,57 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 7 Hz), 7,09 (2H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,42 (1H, s), 7,83 (1H, brs), 8,12 (1H, s), 8,20 (1H, dd), 8,37 (1H, d);

m/z (API⁺): 389,2 (MH⁺; 100%)

Eksempel 102

**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-oksokroman-6-karboksamid-
hydroklorid**

¹H NMR (D₆ DMSO) δ: 2,63 (3H, smal d), 3,02 (2H, t, J = 7Hz), 3,14 (2H, brm), 3,60 (2H, brm), 4,54 (2h, brs), 4,77 (2H, d, J = 7 Hz), 7,25 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 6 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2 Hz), 10,31 (1H, s), 10,95 (1H, brs); m/z (API⁺): 337,4 (MH⁺; 100%)

Eksempel 103

**N-(2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-
trifluormetylbenzamid**

7-amino-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (0,176 g) ble omdannet til tittelforbindelsen ved omsetning med 4-metoksy-3-trifluormetylbenzoylchlorid, ved å følge metoden ifølge Eksempel 3. Produktet ble isolert som et hvitt, fast stoff (0,035 g).

- 5 ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 2,80 (2H, m), 3,65 (2H, bred t), 4,00 (3H, s), 4,59 (2H, d), 7,17 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,60 (2H, m), 8,26 (3H, m), 10,30 (1H, s).
 m/z (API+): 379 (MH^+).

10 Eksempel 104

N-(2-hydroksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid

Forbindelsen B16 (115 mg; 0,22 mmol) ble oppløst i THF med omrøring og tetra-butylammoniumfluorid (1 M i THF; 0,216 mmol) tilsatt.

- 15 Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over og blandingen renses ved kolonnekromatografi gjennom SiO_2 , under eluering med 10% metanol:diklormetan. Utgning med petroleter ga tittelforbindelsen (48 mg; 49%).
 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,51 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,77 (2H, t, $J = 5$ Hz), 2,90 (4H, m, overlappende signal), 3,74 (4H, m, overlappende signal), 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7,97 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 2$ Hz)

25 Eksempel 105

N-(2-hydroksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i 40% totalt utbytte fra B15 på en måte lignende den i Beskrivelse 16 og Eksempel 106.

- 30 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,77 (10H, m, overlappende signaler), 3,68 (5H, m, overlappende signaler), 7,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,30 (2H, m, overlappende signaler), 7,48 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,17 (1H, s).

Eksempel 106**N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenylmetoksy-3-trifluormetylbenzamid**

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,50 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 6 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6 Hz),
 5 3,64 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8 Hz), 7,30 - 7,60 (7H, m, overlappende), 7,70 (1H, brs), 8,04 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (CI): 441,2 (MH⁺; 100%)

Eksempel 107

10

N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-hydroksy-3-trifluormetylbenzamid

m/z (CI): 351,1 (MH⁺; 100%)

15 **Eksempel 108****N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-iso-propoksybenzamid**

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (6H, d, J = 6 Hz), 2,75 (4H, t, overlappende, J = 6 Hz), 2,83 (2H, d, J = 5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,61 (4H, t, overlappende, J = 6 Hz), 4,64 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, dd, J =
 20 8, 2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2 Hz), 8,10 (1H, s);
 m/z (API⁺): 447, 449 (MH⁺, 90%)

25 **Eksempel 109****N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-iso-propoksybenzamid**

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (6H, d, J = 6 Hz), 2,75 (4H, t, overlappende, J = 6 Hz), 2,83 (2H, d, J = 5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,61 (4H, t, overlappende, J = 5 Hz), 4,64 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J =
 30 8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API⁺): 403, 405 (MH⁺)

Eksempel 110**N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid**

- 5 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,75 (4H, m), 2,85 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,61 (4H, t, overlappende), 3,96 (3H, s), 7,04 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,35 (1H, s), 8,07 (3H, m); m/z (API+): 409 (MH^+ , 100%)

Eksempel 111

10

(a) N-(2-*t*-butyloksykarbonyl-5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-azidobenzamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i 81% utbytte fra syren i Fremstilling 28 og aminet B6.

15

(b) N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-azidobenzamid-trifluoracetat

Tittelforbindelsen ble fremstilt i 91% utbytte ved anvendelse av en metode lignende den i Eksempel 1.

- 20 m/z (CI): 420 (MH^+ ; 100%).

Eksempel 112**N-(2-metyl-5-trifluoracetyl-amino-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-metoksybenzamid**

- 25 Tittelforbindelsen (0,66 g) ble fremstilt fra B25 (0,50 g) og 3-brom-4-metoksybenzoesyre (0,63 g) ved anvendelse av en fremgangsmåte lignende den i Beskrivelse 7.

m/z (CI): 486, 488 (MH^+ ; 90%).

- 30 **Eksempel 113**

N-(2-metyl-5-klor-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-metoksybenzamid

m/z (CI): 425 (MH^+ ; forventet isotop-mønster).

Eksempel 114

N-(2-metyl-5-klor-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid

- 5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1,25 (3H, t, J = 7Hz), 2,48 (3H, s), 2,70-3,00 (6H, m, overlappende signaler), 3,59 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 2Hz), 7,33 (1H, d, J = 7Hz), 7,51 (1H, d, J = 2Hz), 7,71 (1H, dd, J = 7,2Hz), 7,83 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J = 2Hz); m/z (CI): 409 (MH^+ ; forventet isotop mønster).

10 FARMAKOLOGISKE DATA

1. Bindingsforsøksmetode

- WO 92/22293 (SmithKline Beecham) beskriver forbindelser som har antikonvulsiv aktivitet, omfattende bl.a. forbindelsen *trans*-(+)-6-acetyl-4S-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3R-ol (nedenfor referert til som Forbindelse A). Det er funnet at forbindelsene ifølge WO
- 15 92/22293 binder til en ny reseptor som kan oppnås fra rotte-forhjerne-vev, som beskrevet i WO 96/18650 (SmithKline Beecham). Affiniteten av test-forbindelser til det nye reseptor-setet blir bedømt som følger.

20

Metode

- Helt forhjerne-vev blir tatt fra rotter. Vevet blir først homogenisert i buffer (vanligvis 50 mM Tris/HCl, pH 7,4). Det homogeniserte vevet blir vasket ved sentrifugering og resuspensjon i samme buffer, og deretter lagret ved -70°C
- 25 inntil det skal anvendes.

- For å utføre radioligand-bindingsforsøket blir aliquoter av vev fremstilt som ovenfor (vanligvis i en konsentrasjon på 1-2 mg protein/ml) blandet med aliquoter av [3H]-Forbindelse A oppløst i buffer. Den endelige konsentrasjon av [3H]-Forbindelse A i blandingen er vanligvis 20nM. Blandingen blir inkubert ved
- 30 romtemperatur i 1 time. [3H]-Forbindelse A bundet til vevet blir deretter separert fra ubundet [3H]-Forbindelse A ved filtrering gjennom Whatman GF/B glassfiber-filtre. Filtrene blir deretter vasket raskt med is-kald buffer. Mengden av radioaktivitet bundet til vevet festet på filtrene blir målt ved tilsetning av

væske-scintillations-cocktail til filtrere fulgt av telling i en væske-scintillasjonsteller.

- For å bestemme mengden av "spesifikk" binding av [3H]-Forbindelse A, blir parallele forsøk utført som ovenfor hvor [3H]-Forbindelse A og vev blir
- 5 inkubert sammen i nærvær av umerket Forbindelse A (vanligvis 3 μ M). Mengden av binding av gjenværende [3H]-Forbindelse A i nærvær av denne umerkede forbindelsen blir definert som "ikke-spesifikk" binding. Denne mengden blir trukket fra den totale mengde av [3H]-Forbindelse A-binding (dvs. den som er til stede i fravær av umerket forbindelse) for å oppnå en mengde av
- 10 "spesifikk" binding av [3H]-Forbindelse A til det nye setet.

- Affiniteten til bindingen av testforbindelser til det nye setet kan beregnes ved å inkubere sammen [3H]-Forbindelse A og vev i nærvær av en rekke konsentrasjoner av forbindelsen som skal testes. Reduksjon i nivået av
- spesifikk [3H]-Forbindelse A-binding som et resultat av konkurranse fra økende
- 15 konsentrasjoner av forbindelsen som skal testes er plottet grafisk og ikke-lineær regresjonsanalyse av den resulterende kurve blir anvendt for å gi et estimat av forbindelsesaffinitet som pKi-verdi.

Resultater

- 20 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse var aktive i denne testen. For eksempel ga forbindelsene ifølge Eksempler 1, 4, 5, 6, 7, 10 og 13 pKi-verdier større enn 7.

2. MEST-test

- 25 Maksimal elektrosjokk-krampe- (MEST) terskel-test i gnagere er spesielt sensitiv for å detektere potensielle antikonvulsive egenskaper¹. I denne modellen hever antikonvulsive midler terskelen for elektrisk fremkalt sjokk mens prokonvulsive midler nedsetter sjokk-tersekelen.

30 Metode for musemodell

Mus (naive hanndyr, Charles River, U.K. CD-1 stamme, 25 - 30 g) blir tilfeldig fordelt i grupper på 10 - 20 og dosert oralt eller intraperitonealt med et dose-volum på 10 ml/kg med forskjellige doser av forbindelse (0,3 - 300 mg/kg) eller

konstituent. Musene blir deretter underkastet et enkelt elektrosjokk (0,1 sek., 50Hz, sinusbølge-form) administrert via korneale elektroder 30 eller 60 min. etter dosering. Den gjennomsnittlige strømstyrke og standard avvik nødvendig for å fremkalle tonisk krampe hos 50% (CC₅₀) av musene i en spesiell

- 5 behandlings-gruppe blir bestemt ved 'opp og ned' metoden ifølge Dixon og Mood (1948)². Statistiske sammenligninger mellom konstituent- og medikament-behandlede grupper blir gjort ved anvendelse av metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon (1949)³.

Hos kontroll-dyr er CC₅₀ vanligvis 14 - 18 mA. Det første dyret i

- 10 kontrollgruppen blir således utsatt for en strømstyrke på 16 mA. Hvis tonisk krampe ikke følger blir strømstyrken øket for en påfølgende mus. Hvis tonisk krampe forekommer blir strømstyrken redusert osv. inntil alle dyrene i gruppen var testet.

Undersøkelser blir utført ved anvendelse av en Hugo Sachs Elektronik

- 15 Constant Current Shock Generator med totalt variabelt sjokk-kontroll-nivå fra 0 til 300 mA og trinn på 2 mA blir vanligvis anvendt.

Resultater

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse dosert oralt med 10 mg/kg

- 20 som en suspensjon i metylcellulose og testet én time etter dosering viste en økning i krampe-terskel. For eksempel viser forbindelsene ifølge Eksempelene 4, 5, 6 og 7 økninger på henholdsvis 24%, 36%, 90% og 23%.

Metode for rottemodell

- 25 Terskelen for maksimale (tonisk baklem-utstrekning) elektrosjokk-kramper hos hannrotter (Sprague Dawley, 80 - 150 g, 6 uker gamle) ble bestemt ved en Hugo Sachs Elektronik stimulator som leverte en konstant strøm (0,3 sek. varighet; fra 1-300 mA i trinn på 5-20 mA). Metoden er lignende den beskrevet ovenfor for mus og fullstendige detaljer er som publisert av Upton et
30 al, 4.

Prosēntvis økning eller reduksjon av CC₅₀ for hver gruppe sammenlignet med kontrollen blir beregnet.

Medikamenter blir suspendert i 1% metylcellulose.

Resultater

I en dose på 2 mg/kg p.o. etter 2 timer viser forbindelsene ifølge
Eksempler 48, 49, 51 og 67 økninger på henholdsvis 389%, 325%, 545% og
5 303%.

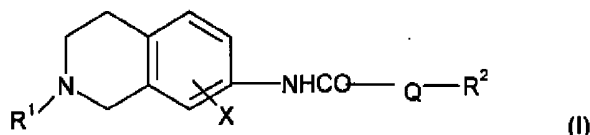
Referanser

1. Loscher, W. og Schmidt, D. (1988). *Epilepsy Res.*, **2**, 145-181
- 10 2. Dixon, W.J. og Mood, A.M. (1948). *J. Amer. Stat. Assn.*, **43**, 109-126
3. Litchfield, J.T. og Wilcoxon, F.(1949). *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **96**, 99-113
4. N.Upton, T.P.Blackburn, C.A.Campbell, D.Cooper, M.L.Evans, H.J.Herdon,
P.D.King, A.M.Ray, T.O.Stean, W.N.Chan, J.M.Evans og M.Thompson. (1997).
B. J. Pharmacol., **121**, 1679-1686

15

Patentkrav

1. Forbindelse, karakterisert ved formel (I) eller et farmasøytisk godtagbart salt derav:



hvor Q er fenyl, tiofenyl, naftyl, tienyl, benzotriazolyl, benzotiazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, isoksazolyl, oksokromanyl eller indolyl,

10 R¹ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl eventuelt substituert med hydroksy, C₁₋₆-alkoksy, eller formyl,

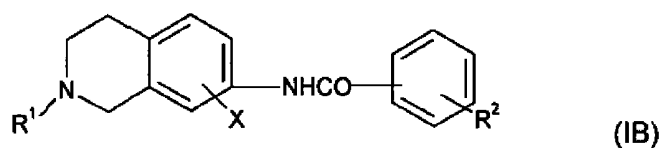
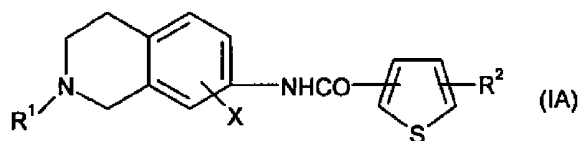
R² er hydrogen, hydroksy eller opptil tre substituenten valgt fra halogen, NO₂, CN, N₃, CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆perfluoralkyl, C₁₋₆alkylO-, C₁₋₆alkylCO-, C₃₋₆cykloalkylO-, C₃₋₆cykloalkyl-C₁₋₄alkylO-, acetoksy, fenyl, fenoksy, fenylmetoksy, C₁₋₆alkylS-, C₁₋₆alkylSO₂-; og

15 X er hydrogen, halogen eller trifluoracetylamino;

men når X er hydrogen utelukkes forbindelsen 7-(3,4,5-trimetoksybenzamido)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, forbindelser hvor R² er 2-alkoksy

og når X er halogen utelukkes forbindelsene N-(7-jod-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-benzoyl-2-metoksybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-4-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-2-metoksy-5-trifluormetyldiazirinybenzamid og N-(8-fluor-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-4-*t*-butyl-2-metoksybenzamid.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel (IA) eller
30 (IB):



5

hvor R^1 , R^2 og X er som defineret i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er valgt fra gruppen bestående af:

- 10 N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid
- N-(2-metyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-klortiofen-2-karboksamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)benzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klorbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*t*-butylbenzamid
- 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-propoksybenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenoksybenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-nitrobenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenylbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylbenzamid
- 20 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluorbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyanobenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4-diklorbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-jodbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-brombenzamid
- 25 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metylbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-nitrobenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etoksybenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-butylbenzamid
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-acetoksybenzamid

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,4-difluorbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,4-dimetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-fluor-4-trifluormetyl-benzamid
 5 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-klor-3-nitrobenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-di-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,4-diklor-5-fluorbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluor-5-trifluormetyl-benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-metoksybenzamid
 10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-trifluormetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-pivaloylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-acetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-cyklopentyltoksybenzamid
 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-cyklopropylmetoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-naftamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-methybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-naftalen-1-karboksamid
 20 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*tert*-butoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl) benzotriazol-5-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)benzotiazol-6-karboksamid
 25 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metylbenzimidazol-5-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 30 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-etoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-etoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3,5-diklor-4-*iso*-propoksybenzamid

- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*tert*-butylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-brom-5-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fluor-3-metoksybenzamid-
 5 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-1-metylpyrazol-4-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-trifluormetylpyrazol-3-
 karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-2-metyltiazol-4-karboksamid
 10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-metylisoksazol-3-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-5-*tert*-butylisoksazol-3-karboksamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metoksyisoksazol-5-karboksamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)indol-2-karboksamid.
 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*iso*-propylbenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*iso*-propylbenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-fluor-4-metoksybenzamid
 20 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*n*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-etoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-*n*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-jod-4-metoksybenzamid
 25 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-propoksy-3-trifluormetyl-
 benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-klor-3-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*n*-propoksy-3-trifluormetyl-
 benzamid
 30 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*tert*-butylbenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksybenzamid-hydroklorid.
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fluor-3-metylbenzamid-hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-propylbenzamid

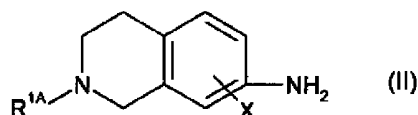
- N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-etylbenzamid-hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-propyl-3-trifluormetyl-
 benzamid-hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etyl-3-trifluormetylbenzamid-
 5 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*iso*-propoksybenzamid-
 hydroklorid
 N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metyl-3-metylsulfonyl-benzamid
 10 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etyl-3-metylsulfonylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonyl-4-*iso*-
 propylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-metylsulfonyl-4-metoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-trifluoracetylbenzamid-hydroklorid
 15 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-pentafluoretyl-
 benzamid-hydroklorid
 N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-
 trifluormetylbenzamid
 20 N-(2-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-*iso*-propoksybenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-cyano-4-*iso*-butylbenzamid-
 hydroklorid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-*iso*-butyl-3-trifluormetyl-benzamid-
 hydroklorid
 25 N-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 N-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-benzamid
 N-(2-*iso*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 N-(2-*iso*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetyl-
 benzamid
 30 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-etoksy-3-metylsulfonyl-benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-oksochroman-6-karboksamid-
 hydroklorid
 N-(2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-trifluormetylbenzamid
 N-(2-hidroksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid

- N-(2-hydroksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-fenylmetoksy-3-trifluormetyl-
 benzamid
 N-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-hydroksy-3-trifluormetyl-benzamid
 5 N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-iso-
 propoksybenzamid
 N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-klor-4-iso-
 propoksybenzamid
 N-(2-metoksyetyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-metoksy-3-
 10 trifluormetylbenzamid
 N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-4-azidobenzamid, trifluoracetat
 N-(2-metyl-5-trifluoracetyl-amino-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-
 metoksybenzamid
 N-(2-metyl-5-klor-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etoksybenzamid
 15 N-(2-metyl-5-klor-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-7-yl)-3-brom-4-etylbenzamid

4. Farmasøytisk preparat for anvendelse ved behandling og/eller
 forebyggelse av angst, mani, depresjon, paniske lidelser og/eller aggresjon,
 lidelser forbundet med subarachnoidal blødning eller nervesjokk, effektene
 20 forbundet med avvenning fra misbruk av stoffer så som kokain, nikotin, alkohol
 og benzodiazepiner, lidelser som kan behandles og/eller forhindres med
 antikonvulsive midler, så som epilepsi omfattende post-traumatisk epilepsi,
 Parkinson's sykdom, psykose, migrene, cerebral ischæmi, Alzheimer's sykdom
 og andre degenerative sykdommer så som Huntingdon's chorea, schizofreni,
 25 obsessive kompulsive lidelser (OCD), nevrologiske defekter forbundet med
 AIDS, søvnforstyrrelser (omfattende døgnrytmeforstyrrelser, søvnløshet &
 narkolepsi), tics (f.eks. Gilles de la Tourette's syndrom), traumatisk hjerneskade,
 tinnitus, nevralgi, spesielt trigeminusnevralgi, nevropatisk smerte, dental smerte,
 kreftsmerte, upassende nevronal aktivitet som resulterer i nevrodystesi ved
 30 sykdommer så som diabetes, multipel sklerose (MS) og motorisk nevron-
 sykdom, ataksi, muskelstivhet (spastisitet), temporomandibulær ledd-
 dysfunksjon og amyotrofisk lateralsklerose (ALS), k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 det omfatter en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et
 farmasøytisk godtagbart salt eller solvat derav og en farmasøytisk godtagbar

bærer.

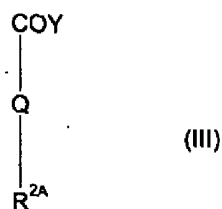
5. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk godtagbart salt eller solvat derav, for fremstilling av et medikament for behandling og/eller forebyggelse av angst, mani, depresjon, paniske lidelser og/eller aggresjon, lidelser forbundet med subarachnoidal blødning eller nervesjokk, effektene forbundet med avvenning fra misbruk av stoffer så som kokain, nikotin, alkohol og benzodiazepiner, lidelser som kan behandles og/eller forhindres med antikonvulsive midler, så som epilepsi omfattende post-traumatisk epilepsi, Parkinson's sykdom, psykose, migrene, cerebral ischemi, Alzheimer's sykdom og andre degenerative sykdommer så som Huntingdon's chorea, schizofreni, obsessive kompulsive lidelser (OCD), nevrologiske defekter forbundet med AIDS, søvnforstyrrelser (omfattende døgnrytmeforstyrrelser, søvnløshet & narkolepsi), tic (f.eks. Gilles de la Tourette's syndrom), traumatisk hjerneskade, tinnitus, neuralgi, spesielt trigeminusneuralgi, nevropatisk smerte, dental smerte, kreftsmerte, upassende nevronal aktivitet som resulterer i nevrodystesi ved sykdommer så som diabetes, multippel sklerose (MS) og motorisk nevron-sykdom, ataksi, muskelstivhet (spastisitet), temporomandibulær ledd-dysfunksjon og amyotrofisk lateralsklerose (ALS).
6. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter omsetning av en forbindelse med formel (II)



25

- hvor R^{1A} er R^1 som definert for formel (I) eller en gruppe som kan omdannes til R^1
- og X er som definert i krav 1 med en forbindelse med formel (III)

30



- hvor Q er som defineret i krav 1, Y er Cl eller OH og R^{2A}-grupper er uafhængig
- 5 R² som defineret for formel (I) eller grupper som kan omdannes til R²,
 og om nødvendig omdannelse af en R^{1A} - eller R^{2A} -gruppe til en R¹- eller R²-
 gruppe,
 omdannelse af én R¹- eller R²-gruppe til en anden R¹- eller R²-gruppe,
 omdannelse af et saltprodukt til den frie basen eller et andet farmasøytisk
- 10 godtagbart salt eller omdannelse af en fri base til et farmasøytisk godtagbart
 salt.